

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**SOMATOSENSORISCHES PROFIL DER KÄLTEHYPERALGESIE –  
UNTERSUCHUNGEN ANHAND ZWEIER HUMANER SURROGATMODELLE  
MITTELS DER QUANTITATIVEN SENSORISCHEN TESTUNG**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**OLIVER KLEBE**  
aus Bünde

Kiel 2009

1. Berichtersteller:	Prof. Dr. Baron
2. Berichtersteller:	Prof. Dr. Hauschild
Tag der mündlichen Prüfung:	12. Oktober 2009
Zum Druck genehmigt, Kiel den	12. Oktober 2009

gez. Prof. Dr. Kuhtz- Buschbeck  
( Ausschussvorsitzender )

meinen Eltern

**Inhaltsverzeichnis**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das nozizeptive System	1
1.2 Akute und chronische Schmerzen	2
1.3 Neuropathischer Schmerz	3
1.4 Humane Surrogatmodelle	5
1.4.1 <i>Das Menthol- Modell</i>	5
1.4.2 <i>A- Faser- Block- Modell</i>	7
1.5 Quantitative Sensorische Testung (QST) und mechanismen-orientierte Therapie neuropathischer Schmerzen	7
1.6 Zielsetzung und Fragestellung	8
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1 Probanden	9
2.2 Topische Mentholapplikation	9
2.3 A-Faser-Block	10
2.4 McGill Pain Questionnaire	12
2.5 Numerische Ratingskala (NRS)	12
2.6 Quantitative Sensorische Testung (QST)	12
2.6.1 <i>Ermittlung der thermischen Schwellen</i>	13
2.6.2 <i>Taktile Detektionsschwelle (MDT)</i>	14
2.6.3 <i>Mechanische Schmerzschwelle (MPT)</i>	15
2.6.4 <i>Stimulus/ Response- Funktionen</i>	15
2.6.5 <i>Wind- up (WUR)</i>	16
2.6.6 <i>Vibrationsschwelle (VDT)</i>	16
2.6.7 <i>Druckschmerz über Muskel (PPT)</i>	17
2.7 Versuchsprotokolle	18
2.7.1 <i>QST- Profil des Menthol- Modells und Prüfung der Stabilität</i>	18
2.7.2 <i>QST- Profil unter selektivem A- Faserleitungs- Block</i>	19
2.8 Bestimmung der Hauttemperatur	20
2.9 Datenverarbeitung	20
2.10 Statistische Methoden	20
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>21</b>
3.1 Menthol- Modell	21
3.1.1 <i>Bestimmung der Hauttemperatur</i>	21
3.1.2 <i>Quantitative Sensorische Testung</i>	21

3.1.3	<i>Kälteempfindung</i>	28
3.1.4	<i>Schmerzintensität</i>	29
3.1.5	<i>Schmerzcharakter nach Abnahme des Mentholpatches</i>	31
3.2	A- Faser- Block- Modell	32
3.2.1	<i>Bestimmung der Hauttemperatur</i>	32
3.2.2	<i>Überwachung der Effektivität der A- Faser- Block- Bildung</i>	32
3.2.3	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>	35
3.2.4	<i>Empfindungen während des A- Faser- Blocks bei Kaltberührung</i>	39
3.3	Darstellung der somatosensorischen (Z-) Profile des Menthol- Modells und des A- Faser- Block- Modells	40
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1	Methodenkritik	41
4.1.1	<i>Einfluss der Hauttemperatur auf die Schmerzwahrnehmung</i>	41
4.1.2	<i>Einfluss der Mentholapplikation auf die thermischen Schwellenwerte</i>	42
4.1.3	<i>Beeinflussung der C- Faser- Funktion durch den A- Faser- Block</i>	42
4.2	Effekte der Mentholapplikation	43
4.3	Stabilität des Menthol- Modells im zeitlichen Verlauf	44
4.4	Effekte des A- Faser- Blocks	46
4.5	Vergleich des Menthol- Modells mit dem A- Faser- Block- Modell	47
4.6	Klinische Bedeutung	49
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>64</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ALL	Allodynie
ca.	circa
CDT	cold detection threshold (Kaltempfindungsschwelle)
CH- Faser	Hitze- sensible C- Faser
CM- Faser	Mechanisch- sensible C- Faser
CMH- Faser	Hitze- und mechanisch- sensible C- Faser
cm	Zentimeter
CPT	cold pain threshold (Kälteschmerzschwelle)
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
ggf.	Gegebenenfalls
i.e.	id est
kg	Kilogramm
kPa	Kilo- Pascal
MDT	mechanical detection threshold (Mechanische Detektionsschwelle)
min.	Minute
mm	Millimeter
mn	milli- Newton
MPT	mechanical pain threshold (Mechanische Schmerzschwelle)
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NAS	Numerische Analog Skala
NMDA	N- Methyl- D- Aspartat
NRS	Numerische Rating Skala
PHS	paradoxical heat sensation (Paradoxe Hitzeempfindung)
PPT	pressure pain threshold (Druckschmerzschwelle)
QST	Quantitative Sensorische Testung
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
S/ R- Fkt.	Stimulus/ Response- Funktionen
t	time (Zeit)
Tab.	Tabelle
TRP	Transient Receptor Potential
TRPM 8	Transient Receptor Potential Menthol 8
TRPV 1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TSL	thermal sensory limen

VAS	Visuelle Analog Skala
VDT	vibration detection threshold (Vibrationsschwelle)
WDR	Wide- dynamic range
WDT	warm detection threshold (Warmschwelle)
WPT	warm pain threshold (Hitzeschmerzschwelle)
WUR	Wind- up Ratio
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem





## **1. Einleitung**

*„Wir streben mehr danach, Schmerz zu vermeiden, als Freude zu gewinnen.“*

Sigmund Freud (1856- 1939)

### **1.1 Das nozizeptive System**

Die Physiologie der Schmerzwahrnehmung beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen peripheren, spinalen, subkortikalen und kortikalen Strukturen des Nervensystems (Jänig et al. 1995). Schmerzen dienen dem Körper als Warnsignal vor drohenden Schäden durch externe Einflüsse oder inneren Erkrankungen. Zur Wahrnehmung dient dem Körper das nozizeptive System, welches mittels Nozizeptoren durch gewebsschädigende mechanische (z.B. Nadelstich), thermische (Kälte und/ oder Hitze) oder chemische Reize (z.B. Bradykinin, Prostaglandin) erregt wird. Nozizeptoren sind sensorische freie Nervenendigungen und ihre afferenten Neurone, die bei unterschiedlich intensiven noxischen Reizen abgestuft erregt werden. Aufgrund der Einwirkung eines noxischen Reizes ändert sich das Membranpotential eines Nozizeptors und die Reizschwelle wird überschritten, so dass die nozizeptive Information in Form kodierter elektrischer Impulse (Aktionspotentiale) zum zentralen Nervensystem weitergeleitet wird. Die Somata dieser Neurone befinden sich in den Hinterwurzelganglien und in den Kernen des Nervus trigeminus.

Nach Gasser und Grundfest, die 1939 die Nervenfasern anhand von Katzennerven klassifizierten, gehören die primär nozizeptiven afferenten Neurone zu dem Fasertyp A $\delta$  (dünn myelinisiert) und dem unmyelinisiertem C- Fasertyp. Eine Übersicht dieser Klassifikation zeigt Tabelle 1:

Fasertyp	Funktion	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)
A $\alpha$	Skelettmuskelefferenz Muskelspindelafferenzen Sehnenorganafferenzen	11- 16	60- 80
A $\beta$	Mechanoafferenzen der Haut	6- 11	30- 60
A $\gamma$	Muskelspindelafferenz	1- 6	2- 30
A $\delta$	Hautafferenzen (Kaltempfindung und „schneller“ Schmerz)	1- 6	2- 30
B	Sympathisch präganglionär, viszerale Afferenzen	3	3- 15

C	Hautafferenz (Warm/ thermische Schmerzempfindung, „langsamer“ Schmerz); sympathisch postganglionär	0,5- 1,5 (marklos)	0,25- 1,5
---	--	-----------------------	-----------

*Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Gasser und Grundfest (1939)*

Bei einer Verletzung verspürt der Mensch aufgrund der schnell leitenden, myelinisierten A $\delta$ - Fasern zuerst einen hellen, gut lokalisierbaren, kurz andauernden Schmerz mit nur kurzer Verzögerung. Mittels der unmyelinisierten, langsamer leitenden C- Fasern wird der länger andauernde, nicht mehr so gut lokalisierbare, so genannte „zweite Schmerz“ vermittelt (Campbell und LaMotte 1983).

Zur genaueren Charakterisierung werden sowohl die A $\delta$ - Fasern, als auch die C- Fasern in weitere Subtypen unterteilt (Schmidt et al. 1995). Beim Gesunden können die C- Fasern sowohl Warmreize, Hitze-/ und Kälteschmerz (CH-Fasern), mechanisch verursachte Schmerzen (CM-Fasern) als auch Hitze- und mechanischen Schmerz (CMH-Fasern) vermitteln. Da die CMH- Fasern häufig ebenfalls auf chemische Reize reagieren, werden sie als polymodal bezeichnet. Die A $\delta$ - Fasern sind für die Vermittlung von nichtschmerzhaften Kaltreizen und schmerzhaften mechanischen Reizen zuständig.

## **1.2 Akute und chronische Schmerzen**

Schmerzen werden in akute und chronische Schmerzen unterteilt. Während Akutschmerzen in der Regel vorübergehender Natur sind und als protektive Reaktion des Körpers vor Gewebsschädigungen verstanden werden, haben chronische Schmerzen häufig keine Warnfunktion mehr und können daher eine eigene Schmerzkrankheit darstellen (Baron et al. 2000).

Bei den chronischen Schmerzen können zwei Formen unterschieden werden (Baron et al. 2006): Zum einen der so genannte Nozizeptorschmerz, zum anderen der neuropathische Schmerz. Es ist wichtig diese beiden Formen zu unterscheiden, da sie unterschiedliche Entstehungsmechanismen als auch ein zu differenzierendes therapeutisches Behandlungskonzept haben. Nozizeptorschmerzen sind chronische Schmerzen nach Gewebetraumen, bei denen die peripheren und zentralen Nervenstrukturen der Nozizeption intakt sind. Beispiele sind Ischämieschmerzen, Tumorschmerzen ohne Verletzung von Nerven, Schmerzen bei chronischen Entzündungen (z.B. Rheumatoide Arthritis), viszerale Schmerzen und Arthrose/ Arthritis.

### **1.3 Neuropathischer Schmerz**

Der neuropathische Schmerz ist definiert als Schmerz, der als direkte Konsequenz einer Verletzung des peripheren und / oder zentralen somatosensorischen Systems entsteht. Schätzungen zufolge leiden zwanzig Prozent aller Patienten, die wegen Schmerzen eine schmerztherapeutische Spezial Einrichtung aufsuchen, unter ungenügend therapierten neuropathischen Schmerzen. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht häufig vorkommender Ätiologien neuropathischer Schmerzen, wobei hier zwischen peripheren und zentralen Nervenläsionen unterschieden wird.

<b>Periphere Schädigung</b>	<b>Zentrale Schädigung</b>
Engpasssyndrome	Entzündungen des ZNS (z.B. Multiple Sklerose)
Postdissektomiesyndrome	Hirnfarkt (Thalamus, Hirnstamm)
Posttraumatische Neuropathie	Rückenmarksschädigung
Phantomschmerz	
Akuter Herpes Zoster/	
Postzosterische Neuralgie	
Trigeminusneuralgie	
Polyneuropathien	

*Tabelle 2: Auswahl verschiedener Ätiologien neuropathischer Schmerzen*

Charakteristisch für neuropathische Schmerzsyndrome sind brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen (Allodynie, Hyperalgesie) (Tölle und Baron 2002). Unter Hyperalgesie versteht man eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit auf einen auch beim Gesunden schmerzhaften Reiz (Cline et al. 1989), wohingegen unter Allodynie eine Schmerzauslösung durch einen Reiz zu verstehen ist, der physiologischerweise keinen Schmerz verursacht, z. B. Berührung der Haut mit einem Wattebausch, leichter Druck oder moderate Kälte und Wärme (Baron und Maier 1995). Zusätzlich können neben den Schmerzen sensorische Defizite, wie z. B. eine mechanische oder thermische Hypästhesie bestehen. Charakteristisch für neuropathische Schmerzen ist daher eine Kombination aus Positiv- und Negativsymptomen. Tabelle 3 zeigt Definitionen und mögliche zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen der einzelnen Symptome.

<b>Negativsymptome</b>		<b>Positivsymptome</b>	
<i>Symptom</i>	<i>Mechanismen/ beteiligte Strukturen</i>	<i>Symptom</i>	<i>Mechanismen/ beteiligte Strukturen</i>
Hypästhesie	Funktionsminderung/ Verlust von A $\beta$ - Fasern	Parästhesien	Periphere Sensibili- sierung von A $\beta$ - Fasern
Pallhypästhesie	Funktionsminderung/ Verlust von A $\beta$ - Fasern	Einschießende Schmerzattacke	Periphere Sensibili- sierung durch Ex- pression von Na+- Kanälen, ektope Er- regung
Hypalgesie	Funktionsminderung/ Verlust von C- Fasern	Mechanisch dynamische Allodynie	Zentrale Sensibili- sierung im Hinterhorn des Rückenmarks
Thermhypästhesie	Funktionsminderung/ Verlust von C- Fasern	Kältehyperalgesie	Periphere Sensibili- sierung durch Er- regung von TRPA1/ TRPM8 Rezeptoren, Zentrale Disinhibition
		Hitzeallodynie/- hyperalgesie	Periphere Sensibili- sierung unter Beteili- gung des TRPV1- Rezeptors

*Tabelle 3: Definitionen und mögliche zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen (nach Baron und Strumpf 2006)*

Durch periphere Sensibilisierung nozizeptiver Neurone kommt es durch die Entstehung von Spontanaktivität (ektope Aktivität) und einer Neubildung von Rezeptormolekülen zu einer Senkung der Erregbarkeitsschwelle für mechanische oder thermische Stimuli (Allodynie) sowie einer Zunahme der Anzahl der Impulsentladungen auf überschwellige Reize (Hyperalgesie), (Baron und Strumpf 2006). Für die ektope Impulsbildung wird ein Anstieg in der Expression der messenger RNA für Natrium- Kanäle verantwortlich gemacht, die eine vermehrte Aktivität und de novo Expression dieser Kanäle zur Folge hat (Lai et al. 2003). Wood et al. (2004) beschreiben in ihrer Arbeit eine weitere Untergliederung der Natrium- Kanäle und machen besonders den embryonalen Natrium- Kanal (Gencodierung Na(v) 1.3.) für die erhöhte Erregbarkeit verantwortlich. Neben der Veränderung der Natrium- Kanal- Aktivität führen Verletzungen peripherer Nerven ebenfalls zu einer Hochregulation verschiedener Rezeptorproteine. Wichtige Rezeptorproteine sind der mentholsensitive TRP–

Kanal TRPM 8 (Transient Receptor Potential M8) und der Vanilloidrezeptor TRPV 1 (Capsaicin-Rezeptor; Transient Receptor Potential V1) (Wasner et al. 2004; Caterina et al. 1997; Davis et al. 2000).

Neben der peripheren Sensibilisierung gibt es auch Hinweise auf eine zentrale Sensibilisierung. Es entstehen neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem. So führt die Überaktivität der peripheren C- Faser- Afferenzen zu einer verstärkten Erregbarkeit multirezeptiver Neurone, so genannter Wide- dynamic- range- Neurone (WDR- Neurone) im Rückenmark und damit zu einer sogenannten zentralen Sensibilisierung (Baron 2006). Nachdem es zur zentralen Sensibilisierung gekommen ist, werden auf Rückenmarksebene die nicht- nozizeptiven afferenten Informationen auf die sensibilisierten, Schmerzempfindungen- fortleitenden Wide- dynamic- range- Neurone (WDR-Neurone) umgeschaltet, so dass eine Schmerzwahrnehmung eines ursprünglich nicht schmerzhaften Reizes entsteht (Torebjork et al. 1992, Koltzenburg et al. 1994). Die taktilen Stimuli von zum Beispiel stumpfen Nadeln (PinPricks) können nun via A $\delta$ - Fasern WDR- Neurone aktivieren (Tal und Bennett 1994) und führen damit zu einer schmerzhaften Empfindung, einer mechanischen Hyperalgesie.

## **1.4 Humane Surrogatmodelle**

Humane Surrogatmodelle des neuropathischen Schmerzes zielen darauf ab, experimentell am gesunden Normalprobanden Symptome zu induzieren, die mit denen neuropathischer Schmerzen vergleichbar sind. Hierbei wird angenommen, dass die Mechanismen im Surrogatmodell denen chronischer neuropathischer Schmerzen gleichen. Der Fokus liegt hierbei auf den sensorischen Zeichen und Symptomen, denen pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, wie zum Beispiel bei der Postzosterischen Neuralgie. Zwei dieser humanen Surrogatmodelle sind das Menthol- Modell und das A- Faser- Block- Modell.

### **1.4.1 Das Menthol- Modell**

Der Duft- und Aromastoff Menthol ist die Hauptkomponente der verschiedenen Minz- und Pfefferminzöle (hauptsächlich Arvensis- und Piperita - Öle). Kommerziell erhältliches Menthol stammt in den meisten Fällen aus Pfefferminzölen, die den Stoff schon durch einfaches Ausfrierenlassen freigeben. Menthol ist der praktisch bedeutsamste gesättigte Terpenalkohol, abgeleitet vom p-Menthan (entnommen aus <http://www.chemistryworld.de/aroinfo/0375-aro.htm>). L- Menthol wurde benutzt, da es sich

um eines von insgesamt acht optisch aktiven Stereoisomeren handelt (Green 1985; Swandulla et al. 1987). Durch Bindung an den TRPM 8 Rezeptor verursacht die epikutane Applikation von Menthol eine Aktivierung und Sensibilisierung von kaltsensitiven C- Fasern (Wasner et al. 2004). Die auftretenden sensorischen Phänomene sind Spontanschmerzen, eine Kältehyperalgesie sowie eine mechanische Hyperalgesie (Wasner et al. 2004).

Die Kältehyperalgesie und die mechanische Hyperalgesie können zusätzlich über ihre unterschiedliche sensorische Qualität hinaus nach ihrer räumlichen Beziehung zur Applikationsstelle des Menthols unterschieden werden. Pathophysiologisch liegen ihnen verschiedene Mechanismen zugrunde.

Beschränkt auf die Zone der direkten Mentholapplikation, der primären Zone, ist die Kältehyperalgesie nachweisbar. Diese entsteht durch die direkte periphere Sensibilisierung der C- Fasern (Wasner et al. 2004). Die mechanische PinPrick- Hyperalgesie dahingegen tritt sowohl in der primären als auch in der sekundären Zone, der Umgebung der Applikationsstelle, auf. Bei der mechanischen PinPrick- Hyperalgesie löst das Berühren der Haut mit PinPricks über Aδ- Fasern einen stechenden Schmerz aus. Diese ist als Folge der durch die Mentholapplikation fortdauernden pathologischen Aktivität der peripheren nozizeptiven Fasern zu erklären (zentrale Sensibilisierung).

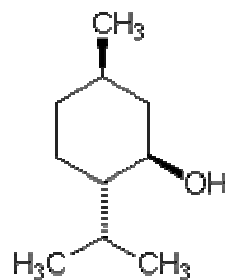


Abb. 1: *Mentha piperita* und die Strukturformel von Menthol. Entnommen aus "Experimental Pharmacology and Materia Medica" (<http://www.botanical.com/botanical/mgmh/m/mints-39.html>).

#### 1.4.2 A- Faser- Block- Modell

Durch die selektive Blockade der Funktionen von A- Fasern unter Erhaltung der C- Faser-Funktion eines peripheren Nervs kommt es zu einer Kalt- Empfindungsanästhesie, zu einer Hypästhesie für mechanische Stimuli sowie zu einer Kältehyperalgesie im zugehörigen Innervationsgebiet (Wasner et al. 2004; Wahren et al. 1989) Experimentell wurde in dieser Studie eine Blockade des N. radialis ramus superficialis durchgeführt. Der diesem Modell zugrunde liegende Mechanismus ist die zentrale Disinhibition: Die Kälteempfindung wird über A $\delta$ - Fasern vermittelt, die über den lateralen Thalamus zum somatosensorischen Kortex ziehen, wohingegen die Schmerzempfindung für Kälte, Hitze und mechanische Stimuli durch C- Faserafferenzen, die vor allem über den medialen Thalamus ziehen, vermittelt wird. In den Aktivierungsweg der A $\delta$ - Fasern ist unter anderem die Insel eingebunden, die nach Aktivierung hemmende Impulse zum medialen Thalamus sendet. Es besteht somit eine Hemmung des afferenten „medialen“ nozizeptiven Systems durch das „laterale“ System, die im Alltag z. B. durch die Linderung von Schmerzen durch Kühlung erlebt werden kann. Beim Gesunden tritt daher Kälteschmerz erst bei ca. 15 Grad Celsius auf, da die Kaltreize ab dieser Temperatur so stark sind, dass eine Inhibition über das laterale System nicht mehr ausreicht und nicht mehr nur als kalt, sondern auch als schmerzhaft empfunden werden. Bei neuropathischen Schmerzpatienten, z. B. infolge einer Polyneuropathie oder ischämischen Läsion des Thalamus, kommt es durch Schädigung der A $\delta$ - Fasern peripher oder des lateralen Systems zentral und somit Funktionsminderung des lateralen Systems, zu einer zentralen Disinhibition des medialen Systems, so dass physiologischerweise nicht schmerzhaft Kältereize als schmerzhaft empfunden werden. Es besteht dann eine Kältehyperalgesie (Craig et al. 1994/1996). Mittels der selektiven A- Faser- Blockade des Nervus radialis ramus superficialis kann diese Disinhibition experimentell erzeugt werden.

#### **1.5 Quantitative Sensorische Testung (QST) und mechanismen- orientierte Therapie neuropathischer Schmerzen**

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist eine Methode zur Bestimmung einzelner Positiv- und Negativ- Symptome neuropathischer Schmerzen, um einen somatosensorischen Phänotyp zu erstellen. Im Jahre 2005 wurde ein durch den Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) validiertes Untersuchungsprotokoll etabliert (Rolke et al. 2006). Mittels dreizehn verschiedener Testungen können die typischen Positiv- und Negativsymptome neuropathischer Schmerzen bei Patienten, aber auch in

experimentellen Schmerzmodellen an Normalprobanden erfasst werden. Durch die Möglichkeit der exakten Phänotypisierung mittels QST ist es nun möglich auf die einzelnen Pathomechanismen bei Patienten, aber auch der an den Schmerzmodellen beteiligten Mechanismen zu schließen. Dies wird zukünftig unter anderem die Prüfung der Wirksamkeit einzelner Medikamente auf einzelne Symptome und damit einzelner Pathomechanismen ermöglichen. Diese Therapie wird mechanismen- oder symptomorientierte Therapie genannt. Hierzu ist die Kenntnis der Phänotypen der Schmerzmodelle jedoch notwendig. Eine Darstellung des somatosensorischen Phänotyps des Menthol- Modells und des A- Faser- Block- Modells nach dem standardisierten QST- Protokoll ist jedoch bisher nicht durchgeführt worden. Zusätzlich ist unbekannt, inwieweit eine Stabilität des Modells, gemessen anhand des somatosensorischen Phänotyps und somit eine Eignung zur Prüfung einer pharmakologischen Intervention am Schmerzmodell besteht.

### **1.6 Zielsetzung / Fragestellung**

Aus den bisher dargestellten Ergebnissen der tier- und humanexperimentellen Untersuchungen ergeben sich für die folgenden Untersuchungen diese Aufgabenstellungen:

1. Welcher somatosensorische Phänotyp lässt sich bei den beiden Surrogatmodellen mittels der standardisierten Quantitativen Sensorischen Testung darstellen?
2. Bestehen Unterschiede im somatosensorischen Phänotyp beider Surrogatmodelle?
3. Zeigt das Menthol- Modell einen stabilen somatosensorischen Phänotyp?



## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Insgesamt nahmen 24 gesunde Probanden an der Studie teil, wobei diese in zwei Gruppen unterteilt wurden. Die erste Gruppe umfasste zwölf gesunde Männer. Das Durchschnittsalter betrug  $25,3 \pm 1,6$  Jahre (MW  $\pm$  SD). An dieser Gruppe wurde das somatosensorische Profil des Menthol- Modells und die Stabilität dieses Profils über die Zeit mittels des QST- Protokolls untersucht. Die zweite Gruppe bestand ebenfalls aus zwölf gesunden Versuchspersonen, sechs Frauen und sechs Männern. Sie hatten ein Durchschnittsalter von  $25,0 \pm 1,6$  Jahren (MW  $\pm$  SD). Mit Hilfe dieser Gruppe wurde ein QST- Profil unter selektivem A- Faserleitungsblock des N. radialis ramus superficialis erstellt. Am Untersuchungstag hatten die Probanden keine analgetischen Substanzen eingenommen. Die Probanden beider Gruppen wurden ausführlich, sowohl schriftlich als auch mündlich, über die Studie und mögliche Risiken aufgeklärt und konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung widerrufen. Nach der Aufklärung gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian- Albrechts Universität zu Kiel geprüft und genehmigt. Die Untersuchungen fanden von Februar 2006- März 2007 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel statt.

### **2.2 Topische Mentholapplikation**

- (1) Eine Menthol- Lösung zur Applikation auf der dorsalen Handseite rechts wurde von der Hofapotheke Kiel steril hergestellt. Sie setzte sich zusammen aus 400 mg L- Mentholum (40 %), gelöst in 10 ml 90 %- igem Ethanol. Die Menthollösung wurde auf eine 3 x 3 cm große sterile Kompresse (Beese GmbH & Co, Barsbüttel, Deutschland/ entsprechend der Größe der zur Testung der thermischen Empfindungsstellen genutzten Thermode, siehe unten) aufgetragen, die anschließend durch ein Pflaster (Suprasorb F, Firma Lohmann Rauscher, Deutschland) auf dem Handrücken fixiert wurde. Diese verblieb dort für zwanzig Minuten. Durch die Fixierung wurde gewährleistet, dass während der gesamten Applikationszeit eine nur geringe Verdunstung des Menthols stattfinden konnte. Damit die Kompresse nicht verrutschen konnte und während der Testzeit ein kontinuierlicher Kontakt zwischen Haut und Kompresse bestand, wurde diese mittels eines 2,5 cm breiten elastischen Bandes locker befestigt.

- (2) Während der gesamten zwanzig Minuten waren die Probanden angehalten, minütlich Angaben zu ihrer Schmerzempfindung auf einer numerischen Ratingskala (NRS) zu machen, wobei 0 kein Schmerz und 100 der maximale vorstellbare Schmerz bedeutete.
- (3) Während der gesamten zwanzig Minuten waren die Probanden angehalten, minütlich Angaben zu ihrer Kälte- bzw. Hitzeempfindung auf einer numerischen Ratingskala (NRS) zu machen, wobei minus 100 maximal vorstellbare Kälte, 0 neutrale Temperaturempfindung und plus 100 maximal vorstellbare Hitze bedeutete.
- (4) Des Weiteren mussten die Probanden mittels eines modifizierten McGill- Schmerz - Fragebogens (Melzack 1975; Stein und Mendl 1988) im fünf- Minuten- Abstand eine qualitative Beschreibung ihres subjektiven Schmerzempfindens abgeben. Der McGill- Pain Questionnaire unterscheidet sensorische (z. B. stechend, scharf, brennend, dumpf), affektive (z.B. furchterregend, grausam), evaluierende (z. B. zermürend, unerträglich) und gemischte (z.B. durchdringend, kalt, folternd) Schmerzqualitäten (s. 2.4).

### **2.3 A- Faser- Block**

Der A- Faser- Block diente zur selektiven Blockade des N. radialis ramus superficialis an der Testseite (links). Die Probanden saßen für diese Testreihe auf einem Stuhl. Der linke Unterarm wurde in entspannter intermediärer Stellung zwischen Supination und Pronation in einem Vakuum- Kissen platziert.

Es wurde darauf geachtet, dass die Versuchsteilnehmer sich in einer bequemen Position befanden, da die Untersuchungen ca. zwei Stunden dauerten, in denen der Arm nicht bewegt werden durfte. Anschließend wurde ein 1,3 kg schweres Gewicht, befestigt an einem circa 2,5 cm breiten elastischen Band, unmittelbar proximal vom linken Handgelenk über dem N. radialis ramus superficialis angebracht. (Bromm und Treede 1987; Ziegler et al. 1999; Wasner et al. 2004).

Zu überprüfen war, dass das angehängte Gewicht keinerlei Kontakt mit dem Boden oder dem Stuhl aufwies, sondern frei am Arm hing.



Abb. 2: Darstellung der Erzeugung einer A- Faser- Blockade im Bereich des linken N. radialis ramus superficialis mittels eines 1,3 kg schweren Gewichts am linken Handgelenk

Schon in früheren Untersuchungen wurde aufgezeigt, dass bei dieser Methode keine großen Blutgefäße komprimiert werden und somit keine Minderdurchblutung während der Testzeit zu befürchten war, sondern lediglich eine A- Faser- Blockade erzeugt wurde (Torebjörk und Hallin 1973; Mackenzie et al. 1975). Nach 45 Minuten wurde erstmals überprüft, ob der Faserblock effizient war. Ein vollständiger A- Faser- Block definiert sich nach Ziegler et al. 1999 und Magerl et al. 2001 wie folgt:

- 1.) *Ausfall der Berührungswahrnehmung (A $\beta$ - Fasermechanorezeptoren).* Beweisend hierfür war der Verlust der Berührungsempfindung eines 4 mN von Frey Haares (Marstock Nerventest, Deutschland).
- 2.) *Ausfall der Kaltwahrnehmung (A $\delta$ - Kaltfasern).*  
Nachgewiesen durch den Verlust der Kaltwahrnehmung bei Berührung mit einem auf 7,0 Grad Celsius abgekühltem, mit Wasser gefülltem Reaktionsglas.
- 3.) *Ausfall der Wahrnehmung des ersten Schmerzes (A $\delta$ - Fasernozizeptoren).*  
Der Ausfall wurde durch Messung der um einhundert Prozent verlängerten Reaktionszeit auf einen Nadelreiz getestet.
- 4.) *Erhalt der Warmwahrnehmung (C- Warmfasern).*  
Überprüfung der Intaktheit der Warmwahrnehmung mittels Berührung mit einem auf 57,5 Grad Celsius erwärmtem, mit Wasser gefülltem Reaktionsglas.
- 5.) *Erhalt der Wahrnehmung des zweiten Schmerzes (C- Fasernozizeptoren).*  
Bestimmung des Erhaltes der Wahrnehmung wie beim ersten Schmerz durch Messung der Reaktionszeit auf einen Nadelreiz.

Lag nach 45 Minuten noch kein vollständiger A- Faser- Block vor, wurde die Überprüfung im fünfzehn- Minuten- Takt wiederholt. Allerdings wurde nach spätestens neunzig Minuten die anschließende QST- Testreihe, ggf. auch bei nicht vollständig ausgebildetem Block, durchgeführt.

## **2.4 McGill Pain Questionnaire**

Der McGill Pain Questionnaire ist ein Fragebogen für die klinische Algesimetrie nach dem kanadischen Psychologen Ronald Melzack. In diesem Fragebogen werden Fragen zu den folgenden zwei Hauptbereichen gestellt:

1. Wie fühlt sich dieser Schmerz an?
2. Wie stark ist der Schmerz?

Die Evaluation dieses Bogens liefert nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Angaben, welche eine statistische Auswertung ermöglichen (Melzack 1975). Mittels des McGill Pain Questionnaire können die Probanden eine Schmerzmodalität und ihre Intensität (schwach, mittel, stark) angeben. Geben die Probanden die Schmerzmodalität als „schwach“ an, wird hierfür ein Punkt vergeben, bei Angabe als „mittel“ zwei Punkte und bei der Angabe als „stark“ drei Punkte. Mittels der Summe dieser Angaben ist es nach der Auswertung der Ergebnisse möglich ein Profil für den Schmerzcharakter sowie für die Schmerzintensität zu erstellen.

## **2.5 Numerische Ratingskala (NRS)**

Die numerische Ratingskala (NRS) wird vor allem in der Schmerztherapie verwendet und dient zur Veranschaulichung des subjektiven Schmerzempfindens. Die Probanden können auf einer Skala Ziffern von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) ihr persönliches Schmerzempfinden einstufen.

## **2.6 Quantitative Sensorische Testung (QST)**

Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom zeigen häufig eine ganz individuelle Schmerzsymptomatik, einen individuellen somatosensorischen Phänotyp. Hierzu hat der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) das Verfahren der standardisierten Quantitativen Sensorischen Testung (QST) entwickelt (Rolke et al. 2006).

Die QST ist ein psychophysikalisches Testverfahren, das dreizehn sensorische Tests beinhaltet. Diese Tests quantifizieren die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems und testen die Eigenschaften unterschiedlicher Submodalitäten, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern vermittelt werden (Funktion der A $\beta$ -, A $\delta$ - und C- Fasern). QST erfasst dabei sowohl Sensibilitätsausfälle (Negativsymptome) und Sensibilitätssteigerungen (Positivsymptome). Die Testreihe beinhaltet die Bestimmung der Temperaturempfindungs- und Schmerzschwellen, der paradoxen Hitzeempfindung, der taktilen Detektionsschwelle, der mechanischen Schmerzschwelle, der Vibrationsschwelle, der Stimulus/ Antwort- Funktion für mechanische Reize, der temporalen Summation („Wind-up“) und der Druckschmerzschwelle über dem Muskel. Für ein Testareal beträgt die Untersuchungszeit insgesamt circa dreißig Minuten.

Die Probanden waren angehalten während der Testungen die Augen zu schließen, um eine visuelle Beeinflussung zu verhindern.

#### 2.6.1 Ermittlung der thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen

Die Testung der Temperaturschwellen erfolgte mittels einer computergesteuerten Thermode (TSA, Medoc, Israel). Die Kontaktfläche der Thermode betrug beim Kälte- Menthol- Modell 3 x 3 cm, beim QST- Profil unter selektivem A- Faserleitungs- Block 1,6 x 1,6 cm. Aufgebaut ist diese Thermode aus einem Halbleiter- Peltier- Element, einem wasserdurchströmten Wärmetauscher sowie einem Temperaturfühler an der Oberfläche. Durch Variation der Richtung des Steuerstromes wird Wärme von der Haut in den Wasserkreislauf oder umgekehrt gepumpt (Fruhstorfer et al. 1976; Yarnitsky u. Sprecher 1995). Die Thermode wurde an dem entsprechenden Testareal mittels eines Bandes fixiert, so dass diese mit ihrem Eigengewicht vollen Hautkontakt hatte. Bestimmt wurden an beiden Handrücken zuerst die Detektionsschwellen für kalte und warme Reize (CDT, WDT). Anschließend wurde die thermische Unterschiedsschwelle (TSL= thermal sensory limen) zwischen alternierend kalten und warmen Stimuli ermittelt, sowie eventuell vorliegende paradoxe Hitzeempfindungen. Zum Schluss wurden die Schwellen für Kälte- und Hitzeschmerz erhoben (CPT, HPT). Die Basistemperatur betrug 32 °C (Grenzwertmethode), wobei die Thermodentemperatur um 1 °C pro Sekunde anstieg bzw. abfiel. Die Probanden wurden instruiert, bei der ersten Kalt- bzw. Warmempfindung (CDT, WDT), bei erstmaliger Veränderung der Temperatur nach warm bzw. kalt (TSL) und bei erstmaliger Wahrnehmung von „Brennen/ Stechen/ Schmerz“ (CPT, HPT) den Stopp-Knopf zu drücken. Nach Betätigung des Stopp- Knopfes wurde die zu dem Zeitpunkt erreichte Temperatur

gespeichert und die Thermode kühlte ab bzw. erhitze sich mit einer Geschwindigkeit von 1°C pro Sekunde auf den Ausgangswert von 32 °C.

Bei Erreichen der Temperaturen von 0°C bzw. 50°C stoppte die Thermode automatisch, um thermische Hautschäden zu vermeiden.

Die Erhebung der Kalt-/ Warmschwelle sowie der Kälte-/ Hitzeschmerzschwelle wurde jeweils drei Mal mit einem vier bis sechs bzw. acht bis zwölf Sekunden andauernden Pausenintervall durchgeführt.



*Abb.3: Thermode der Firma Medoc (Israel) zur Erhebung thermischer Schwellen*

### 2.6.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT):

Die taktile Detektionsschwelle (MDT) wurde mittels eines Sets standardisierter von Frey Haare (0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) ermittelt (Fruhstorfer et al. 2001). Die von Frey- Haare bestehen aus synthetischen Fasern (Marstock Nerventest/ Firma Marstock, Marburg, Deutschland).

Die Kontaktfläche der von Frey- Haare mit der Haut musste von einheitlicher Größe (<1 mm²) und Beschaffenheit sein. Durch die abgerundete Kontaktfläche werden scharfe Kanten vermieden, die eine erleichterte Aktivierung von Nozizeptoren hervorrufen. Durch Verwendung der modifizierten „Grenzwert- Methode“ (method of limits) wurde in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle an der dorsalen Seite beider Hände bestimmt. Die Studienteilnehmer wurden instruiert, sich sofort zu äußern, sobald eine Berührung beim Aufsetzen des von Frey- Haares gespürt wurde.

### 2.6.3 Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle erfolgte mit Hilfe eines Sets bestehend aus sieben Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser). Mit diesen Nadelreizstimulatoren (Pinprick) wurde mittels der bekannten modifizierten „Grenzwert- Methode“ (method of limits) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle bestimmt (Chan et al. 1992; Greenspan und McGillis 1994; Hampf et al. 1990; Ziegler et al. 1999). Begonnen wurden diese Serien mit einer applizierten Kraft von 8 mN. Anschließend brachte der Untersucher den Reizstimulator der nächsten höheren Intensität auf die Haut auf, bis die Wahrnehmung der Berührung der Haut ihre Qualität veränderte mit dem zusätzlichen Eindruck eines „Stechens“. Die zu dem Zeitpunkt applizierte Kraft repräsentiert den ersten Schwellenwert. Sobald die Versuchsperson die erste stechende Wahrnehmung äußerte, wurde die Applikationsserie umgekehrt, bis keine stechende Wahrnehmung, sondern nur noch eine nicht „stechende“ Berührung gespürt wurde (zweiter Wert).

Der Untersucher war angehalten die Haut des Probanden beim Aufbringen der Reize lediglich mit der Nadel selbst und nicht mit Teilen des Führungsrohres des Stimulators zu berühren. Bei Beachtung der Instruktionen der Standardanweisung war eine Verletzung der Haut der Probanden nicht möglich. Der Test diente zum Nachweis der mechanischen Schmerzschwelle.

### 2.6.4 Stimulus / Response- Funktionen

Diese Testreihe ermittelte die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) der Haut sowie die mechanische Allodynie (ALL) bei bewegten Reizen. Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) wurde hierbei wiederum mit dem bereits unter 2.6.3. beschriebenen Set von Nadelreizstimulatoren mit denselben standardisierten Stimulusintensitäten sowie derselben flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser) erhoben. Die dynamisch mechanische Allodynie (ALL) hingegen wurde mit Hilfe eines Sets, bestehend aus drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize, ermittelt: Ein Wattebausch, aufzubringen auf die Haut mit einer Kraft um 3mN, ein Q-Tip, der auf einem elastischen Plastikstreifen fixiert war, zum Aufbringen einer Kraft um 100 mN sowie ein standardisierter Pinsel (Firma Samedic, Israel), der mit einer Kraft zwischen 200- 400 mN aufgebracht wurde (Ziegler et al. 1999). Diese drei Reize wurden mit einer einzelnen streichenden Bewegung (1- 2 cm Länge) über die Haut geführt. Alle oben genannten Stimuli wurden in einer balancierten Reihenfolge appliziert um

eine Reiz/ Antwort- Funktion zu erzeugen, die zeigte, ob eine PinPrick-Hyperalgesie, eine Hypalgesie für mechanische Reize oder eine dynamische mechanische Allodynie vorlag (LaMotte et al. 1991; Ziegler et al. 1999). Insgesamt wurden 50 Reize, davon 15 dynamische taktile und 35 Pinprick- Reize, auf die entsprechenden Applikationsorte der Probanden gesetzt. Währenddessen sollten die Studienteilnehmer mit Hilfe einer verbalen numerischen Bewertung der Empfindungsstärke (NRS, 0-100), wobei 0 „kein Schmerz“ und 100 „maximal vorstellbarer Schmerz“ bedeutete, die Schmerzintensität einschätzen.

Zwischen den Reizen erfolgte jeweils ein 10 Sekunden Pausen- Intervall, welches unterhalb der kritischen Frequenz für das möglicherweise das Messergebnis verfälschende „wind- up“- Phänomen (siehe 2.6.5.) lag.

#### 2.6.5 Wind- up (WUR)

Diese Testreihe wurde mittels eines Nadelreizstimulators mit einer standardisierten Stimulusintensität (256 mN) und einer flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser) durchgeführt. Hierbei wurde die wahrgenommene Intensität eines einzelnen Pinprick-Stimulus mit einer Serie (je zehn Reize mit Wiederholung von 1/ Sekunde, stets 256 mN) aufeinander folgender Pinprick- Stimuli gleicher Intensität verglichen. Zwischen Einzelreiz und Reizserie lag ein zeitlicher Abstand von zehn Sekunden. Alle Reize wurden innerhalb desselben Hautareals mit einer Größe von 1cm<sup>2</sup> appliziert. Die Probanden mussten mit Hilfe einer numerischen Skala (0- 100, wobei „0“ wiederum kein Schmerz und „100“ maximal vorstellbarer Schmerz bedeutete) jeweils nach dem Einzelreiz als auch nach der Reizserie ihre Empfindungsintensität angeben. Aus den Werten der Empfindungsstärke von Einzelreiz und nachfolgender Reizserie wurde ein Quotient gebildet. Nach fünfmaliger Wiederholung der Testreihe konnte „wind- up“ als der geometrische Mittelwert aller fünf Quotienten der Schmerzschätzungen der Einzelreize und der jeweils nachfolgenden Reizserien berechnet werden (Price et al 1977; Magerl et al 1998). Wind- up wird definiert als frequenz-abhängiger Anstieg in der Reizbarkeit der Rückenmarks- Neurone, die nach einer Reizserie von fünf Stimuli ein Plateau erreicht (Herrero et al. 2000).

#### 2.6.6 Vibrationsschwelle (VDT)

Als Untersuchungsmaterial diente hierbei eine Stimmgabel (64 HZ, 8/8 Skala). Diese wurde bei Durchführung des Mentholprotokolls auf den Ossa metacarpi II und III und beim A-Faser- Block auf dem Processus styloideus ulnae von Test- und Referenzhand platziert. Die



Versuchsteilnehmer mussten sofort angeben, wenn Sie keine Vibration mehr fühlen konnten. Die Vibrationsschwelle wurde in insgesamt drei Serien absteigender Stimulusintensitäten als zuletzt wahrgenommene Vibration angegeben (Goldberg und Lindblom 1979; Fagius und Wahren 1981).

#### 2.6.7 Druckschmerz über Muskel (PPT)

Als letzter Test der QST- Batterie wurde der Druckschmerz mit einem Druckalgometer (Kontaktfläche 1cm<sup>2</sup>, applizierte Kraft bis 20 kg/ 2000 kPa/ 200 N, FDN 200, Wagner Instruments, USA) ermittelt, der eine eingebaute Ablesemöglichkeit zur Druckmessung besaß. Der Test diente zur Charakterisierung des Tiefenschmerzes. Getestet wurde sowohl auf der Test-, als auch der Kontrollseite über dem Musculus interosseus I (Menthol- Modell) und dem Thenar (A- Faser- Block). Die Schwelle wurde mittels drei kontinuierlicher Rampen aufsteigender Intensität (ca. 0,5 kg/ Sekunde, dieses entspricht 50 kPa/ Sekunde) bestimmt.

Tabelle 4 gibt einen kompletten Überblick über die verschiedenen Testungen und die dabei betroffenen Fasertypen:

	Test	Fasertyp
<b>Thermotestung</b>	<b>Wahrnehmungsschwellen</b>	A $\delta$ , C
	Warmschwelle	C
	Kaltschwelle	A $\delta$
	Paradoxe Hitzeempfindung	A $\delta$ , C
	<b>Schmerzschwellen</b>	
	Hitzeschmerz	C
	Kälteschmerz	C
<b>Taktile Testung</b>	Taktile Wahrnehmungsschwellen	A $\delta$ ; A $\beta$
	Mechanische Schmerzschwelle	A $\delta$
	Mechanische Allodynie/ Hyperalgesie	A $\beta$ ; A $\delta$
	Wind up	C
<b>Vibrationstestung</b>	Vibrationsschwelle	A $\beta$
<b>Druckschmerz</b>	Druckschmerzschwelle	C

*Tabelle 4: QST-Testparameter und damit jeweilig untersuchte Nervenfasertypen*

## **2.7 Versuchsprotokolle**

### **2.7.1 QST- Profil des Menthol- Modells und Prüfung der Stabilität**

Die Probanden wurden nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung gebeten, sich auf eine Liege zu legen. Anschließend wurde folgendes Versuchsprotokoll durchgeführt:

- 1.) Kennzeichnung des identischen Applikationsareal (Handrücken) sowohl an der Test- (rechts) als auch an der Kontrollseite (links).
- 2.) Messung der Hauttemperatur in dem gekennzeichneten Areal rechts und links.
- 3.) Quantitative sensorische Testung nach dem standardisierten QST- Protokoll am rechten und linken Handrücken, wobei hierbei wie folgt differenziert wurde:  
Zuerst Bestimmung des sekundären Hyperalgesie/ Allodynie- Areals (sekundäres Areal; mind. 1cm entfernt von Applikationsstelle) mittels eines standardisiertem 256 mN Pinprick und eines standardisiertem Pinsels (Firma Somedic, Schweden). In diesem Areal wurden anschließend die mechanische Schmerzschwelle und die Allodynie (S/ R- Funktion) gemessen. Im primären Applikationsareal wurden die thermischen Schwellen, TSL, paradoxe Hitzeempfindung, die taktile Detektionsschwelle, das Wind-up, die Vibrationsschwelle sowie die Druckschmerzschwelle getestet.
- 4.) Applikation von 40 %-igem L- Menthol über 20 Minuten am rechten Handrücken (Wasner et al. 2004).
- 5.) Spontanschmerzrating kontinuierlich minütlich auf NRS (0-100).
- 6.) Kälte-/ Wärmeintensitätsrating jede Minute auf +/- (-100 bis + 100).
- 7.) Bestimmung der Spontanschmerzqualität alle fünf Minuten (McGill Pain Fragebogen).
- 8.) Nach zwanzig Minuten Abnahme des Menthol- Patches.
- 9.) Erneute Durchführung einer Quantitativen Sensorischen Testung am rechten Handrücken nach 0, 45, 90, 135 und 180 Minuten.
- 10.) Nach 225 Minuten QST an Test- und Kontrollseite.

### 2.7.2 QST- Profil unter selektivem A- Faserleitungs- Block

Die Untersuchungen wurden am sitzenden Probanden durchgeführt. Nach Instruktion und Übung an einem unbeteiligten Hautareal wurde zuerst das zu erwartende autonome Areal des Ramus superficialis des Nervus radialis mit einem Stift markiert. Danach wurde folgendes Versuchsprotokoll verfolgt:

- 1.) Messung der Hauttemperatur.
- 2.) Durchführung einer Quantitativen sensorischen Testung an der Kontrollseite im Innervationsgebiet des Nervus radialis ramus superficialis (rechts), anschließend an der kontralateralen Testseite ebenfalls im Innervationsgebiet des Nervus radialis ramus superficialis.
- 3.) Ausgangsmessung für das Blockmonitoring: Dieses beinhaltet die Überprüfung der Berührungswahrnehmung (A $\beta$ - Fasermechanorezeptor) mittels eines von Frey Haares (4mN), die Prüfung der Kalt- und Warmwahrnehmung (A $\delta$ - und C- Fasern) mittels eines mit kaltem beziehungsweise warmem Wasser gefüllten Reaktionsglases sowie die Testung der Wahrnehmung des ersten Schmerzes (A $\delta$ - Fasernozizeptoren) durch Messung der Reaktionszeit auf einen Nadelreiz.
- 4.) Induktion des A- Faserleitungs- Blocks durch Druck auf den Ramus superficialis des Nervus radialis am linken Handgelenk.
- 5.) QST- Messung an der Kontrollseite in der Zeit der Etablierung des Druckblockes.
- 6.) Nach 45 Minuten erstmalige Überprüfung des A- Faser- Blocks (Definition Block siehe unter 2.3).
- 7.) Bestimmung des autonomen Areals durch Aufsetzen eines 4 mN von Frey Haares vom Außenrand des vorher mit einem Stift markiertem, vermutetem Innervationsgebietes des Nervus radialis ramus superficialis fortschreitend nach zentripetal. Markierung des Areals an den Stellen, an denen der Patient erstmals eine Berührung empfindet.
- 8.) Erneute Messung der Hauttemperatur.
- 9.) Quantitative Sensorische Testung unter dem Leitungsblock. Spätester Beginn für diese Messung war 90 Minuten nach Beginn des Druckblocks, auch bei nicht vollständig ausgebildetem Block; Angabe der Berührungsqualität bei Applikation von Kältereizen (Prüfung der Kalt-/ Kälteschmerzschwelle) mittels McGill Pain Questionnaire.
- 10.) Lösung des Blocks nach durchgeführter QST.
- 11.) Abschließende Durchführung eines QST nach Leitungsblock zuerst auf der Kontrollseite, dann auf der Testseite.
- 12.) Letztmalige Messung der Hauttemperatur.

## **2.8 Bestimmung der Hauttemperatur**

Die Hauttemperatur wurde in beiden Untersuchungsarealen mittels eines Infrarotthermometers (IR-1000L, VoltCraft, Deutschland) durch einmalige Messung vor der Durchführung jeder Quantitativen Sensorischen Testung bestimmt.

## **2.9 Datenverarbeitung**

Die an den jeweiligen Testarealen erhobenen Hauttemperaturen wurden unmittelbar nach der Erfassung schriftlich protokolliert.

Die mittels der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) ermittelten Schwellen wurden von einem im zugehörigen Computer integrierten, excelbasierten, Daten verarbeitenden Programm aufgezeichnet, gespeichert und über einen Drucker ausgegeben.

## **2.10 Statistische Methoden**

Als Kenngrößen zur Beschreibung der Ergebnisse wurden als Lagemaß der Mittelwert (MW) und als Streuungsmaß die einfache Standardabweichung (SD) angegeben. Absolute QST-Referenzwerte wurden benutzt, um die QST- Ergebnisse der individuellen Patienten mittels der Z- Transformation  $[Z = (\text{Wert Patient} - \text{Mittelwert Kontrolle}) / \text{SD Kontrolle}]$  zu normalisieren und somatosensorische Profile der einzelnen Modelle anzufertigen (Rolke et al 2006). Zum Vergleich der Werte vor und nach Mentholgabe sowie vor, während und nach dem A- Faser-Block wurde der nichtparametrische U- Test nach Mann und Whitney eingesetzt. Für den statistischen Vergleich der QST- Werte, bis auf Werte der PHS und ALL, wurden die Z- Werte verwendet. Für alle Tests wurden Werte von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant unterschiedlich bezeichnet, welches einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5 \%$  entspricht.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Menthol- Modell**

##### **3.1.1 Bestimmung der Hauttemperatur**

Bei der Erhebung der Hauttemperatur im Testgebiet und Kontrollgebiet vor jeder Quantitativen Sensorischen Testung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert ( $p > 0,05$ ) (siehe Abb. 4). Als Ausgangswert wurde der Zeitpunkt „0 min“ vor Mentholauftragung angesehen. Anschließend wurde die Hauttemperatur direkt nach dem Ende der Mentholapplikation, nach 45 min, 90 min, 135 min, 180 min und 225 min gemessen.

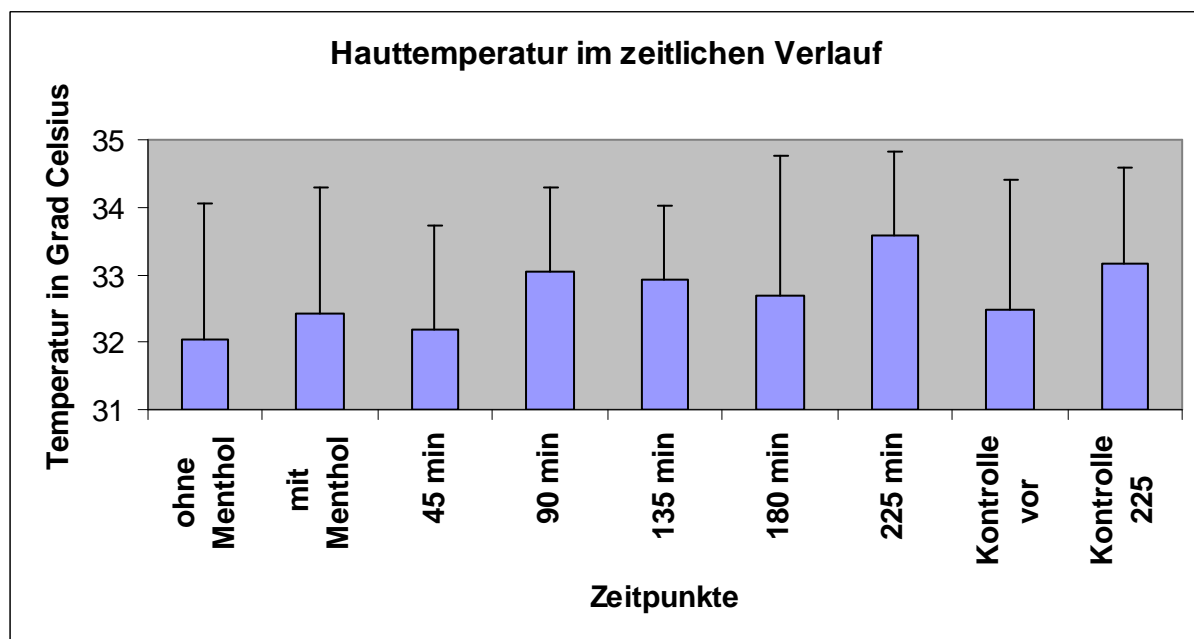


Abb. 4: Ergebnisse der Temperaturmessung im Menthol- Applikationsareal im zeitlichen Verlauf. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

##### **3.1.2 Quantitative Sensorische Testung**

Mit Hilfe der Quantitativen Sensorischen Testung wurden verschiedene Funktionen des somatosensorischen Nervensystems geprüft (Beschreibung der einzelnen Testungen siehe Kapitel „Material und Methoden“).

##### **Kontrollseite (linker Handrücken)**

Bei allen zwölf Probanden lagen die Werte für die einzelnen Testungen der QST- Testreihe auf der Kontrollseite sowohl vor Beginn der Mentholapplikation als auch nach 225 Minuten im Normbereich. Alle ermittelten Werte für die Kontrollseite sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Alle Werte, bis auf die mechanische Schmerzschwelle, unterschieden sich nach 225 min statistisch nicht signifikant vom Ausgangswert (siehe Tab. 5).

<b>QST-Parameter</b>	<b>Kontrollareal prae Menthol</b>	<b>Kontrollareal 225 min post Menthol</b>	<b>p-Werte prae vs. post</b>
CDT (°C ) <i>z- wert</i>	30,46 +/- 0,81 <i>-0,38 +/- 1,05</i>	29,93 +/- 1,44 <i>-0,77 +/- 1,31</i>	0,19
WDT (°C ) <i>z- wert</i>	34,61 +/- 1,22 <i>-0,68 +/- 0,89</i>	34,77 +/- 1,41 <i>-0,72 +/- 1,09</i>	0,41
TSL (°C ) <i>z- wert</i>	35,81 +/- 2,13 <i>-0,40 +/- 0,85</i>	35,1 +/- 1,79 <i>0,03 +/- 1,03</i>	0,15
PHS ( x/ 3 )	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	n.a.
CPT (°C ) <i>z- wert</i>	7,12 +/- 6,16 <i>-0,62 +/- 0,71</i>	8,73 +/- 6,93 <i>-0,43 +/- 0,8</i>	0,27
HPT (°C ) <i>z- wert</i>	45,28 +/- 3,59 <i>-0,41 +/- 1,3</i>	45,01 +/- 2,25 <i>-0,31 +/- 0,81</i>	0,41
MDT ( mN ) <i>z- wert</i>	1,25 +/- 1,63 <i>-0,03 +/- 1,13</i>	1,06 +/- 1,42 <i>0,28 +/- 1,21</i>	0,30
MPT ( mN ) <i>z- wert</i>	98,83 +/- 47,15 <i>-0,09 +/- 0,49</i>	58,85 +/- 85, 82 <i>1,04 +/- 1,14</i>	0,005
MPS ( mN ) <i>z- wert</i>	0,753 +/- 0,88 <i>-0,58 +/- 1,12</i>	1,8575 +/- 2,66 <i>0,05 +/- 1,36</i>	0,10
ALL ( NRS )	0 +/- 0	0 +/- 0	n.a
WUR ( mN) <i>z- wert</i>	2,6675 +/- 1,49 <i>0,08 +/- 1,09</i>	2,9825 +/- 1,61 <i>0,33 +/- 1,06</i>	0,21
VDT ( x/ 8 ) <i>z- wert</i>	7,82 +/- 0,40 <i>0,19 +/- 0,95</i>	7,89 +/- 0,30 <i>0,36 +/- 0,70</i>	0,08
PPT ( kPa ) <i>z- wert</i>	637,583 +/- 189,48 <i>-0,92 +/- 0,8</i>	654,08 +/- 199,68 <i>-0,99 +/- 0,75</i>	0,48

Tab. 5: Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung auf der Kontrollseite. Die QST-Parameter sind in der linken Spalte, die Mittelwerte der Absolutwerte  $\pm$  Standardabweichung, die z-Werte  $\pm$  Standardabweichung und die p-Werte in den folgenden rechten Spalten angegeben.

#### Testseite (rechter Handrücken)

Auf der Testseite (rechts) lagen die Werte aller Testungen vor Beginn der Mentholapplikation auf dem Handrücken ebenfalls im Normbereich.

Die Mentholapplikation induzierte bei allen Probanden eine Kältehyperalgesie verbunden mit einer signifikanten Herabsetzung der Kälteschmerzschwelle. Im zeitlichen Verlauf erhöhte sich diese Schwelle wieder. In Abbildung 5 ist zu erkennen, dass unmittelbar nach Abnahme des Mentholpatches („nach Menthol“) die Schwellenherabsetzung, i.e. die Kältehyperalgesie, am stärksten ausgeprägt war. Im zeitlichen Verlauf nähert sich die Kälteschmerzschwelle langsam wieder der Ausgangsschwelle vor Mentholapplikation an (s. Tabellen 6, 8), wobei bis zum Zeitpunkt 180 Minuten noch ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) zu

verzeichnen war. Bei dem Zeitpunkt 225 Minuten war diese Signifikanz nicht mehr vorhanden ( $p = 0,07$ ) (siehe Tabelle 7).

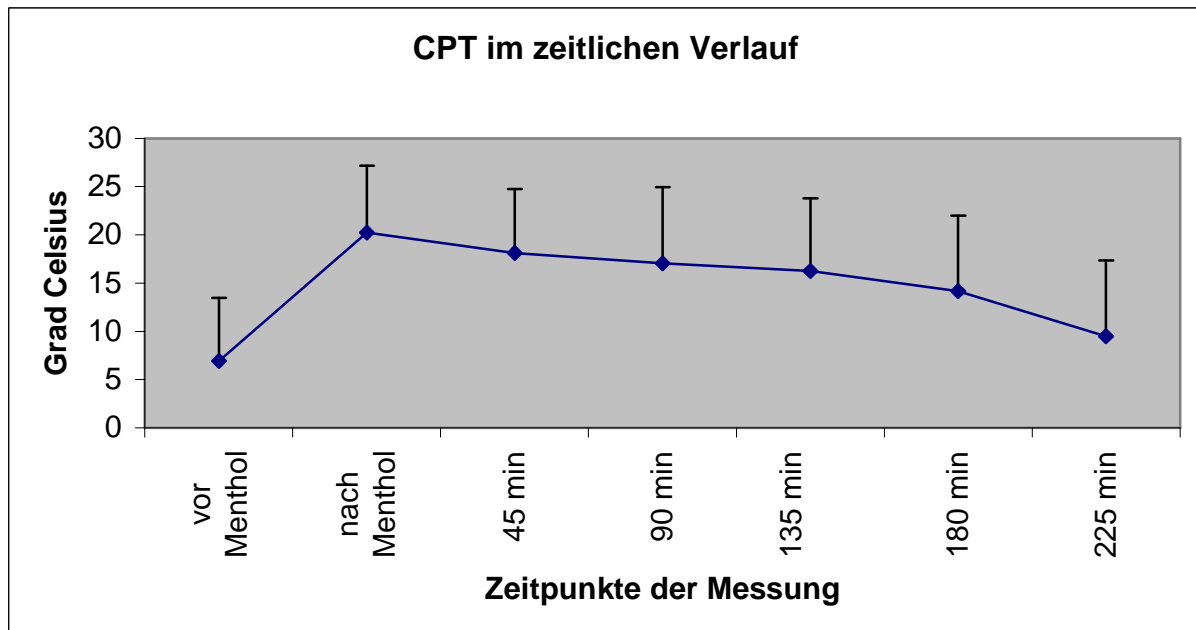


Abb. 5: Effekt von Menthol auf die Kälteschmerzschwelle im zeitlichen Verlauf. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für die Kälteschmerzschwelle nach Mentholapplikation im zeitlichen Verlauf. Auf der Abszisse ist der zeitliche Verlauf in Minuten angegeben, auf der Ordinate die Kälteschmerzschwelle in Grad Celsius.

CPT	nach Menthol	45 min	90 min	135 min	180 min	225 min
MW	12,28	11,19	10,13	9,34	7,25	2,58
SD	6,76	7,09	6,91	6,91	6,81	5,22

Tab. 6: Differenztemperaturen in Grad Celsius als Mittelwerte (MW) sowie die Standardabweichung (SD) für jeden einzelnen Messzeitpunkt in Relation zum Ausgangswert vor Mentholapplikation.

Die Kältewahrnehmungsschwelle war im gesamten zeitlichen Verlauf nicht signifikant verändert, wohingegen die Warmempfindungsschwelle unmittelbar nach Abnahme des Mentholpatches, sowie zu den Zeitpunkten 90 Minuten, 135 Minuten, 180 Minuten und 225 Minuten nach Abnahme des Mentholpatches, im Sinne einer Wärmehypästhesie, signifikant erhöht war (s. Tabellen 7, 8).

Bei der Testung der Hitzeschmerzschwelle war zu allen Testzeitpunkten eine leichte, aber statistisch signifikante Herabsetzung der Schmerzschwelle im Sinne einer Hitzeallodynie zu verzeichnen (siehe Tabellen 7, 8).

Zusätzlich erzeugte Menthol bei allen Probanden auch eine mechanische (Pinprick-) Hyperalgesie mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Schmerzschwelle auf Nadelreize (MPT), sowie eine erhöhte Schmerzsensitivität auf Nadelreize (MPS) zu allen Messzeitpunkten nach Mentholapplikation (siehe Tabellen 7, 8; Abbildungen 6, 7).

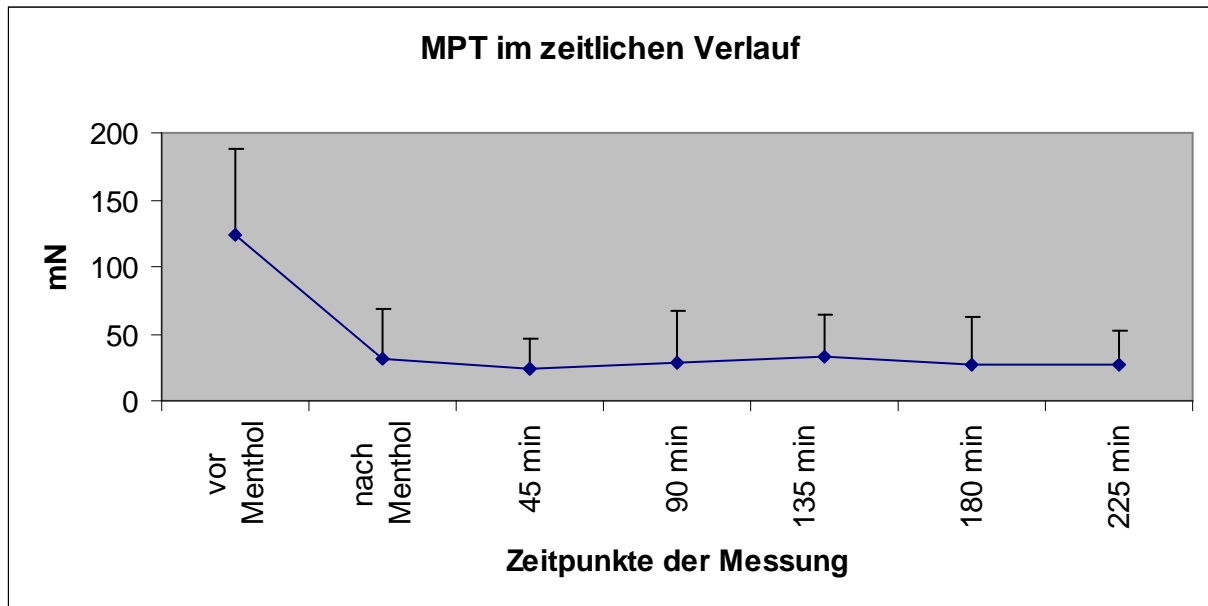


Abb. 6: Effekt von Menthol auf die mechanische Schmerzschwelle im zeitlichen Verlauf. Auf der Ordinate ist die mechanische Schmerzschwelle dargestellt. Die Abszisse stellt den zeitlichen Verlauf dar. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Zu jedem Zeitpunkt ist die mechanische Schmerzschwelle signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Somit liegt zu jedem Zeitpunkt eine mechanische Hyperalgesie vor.

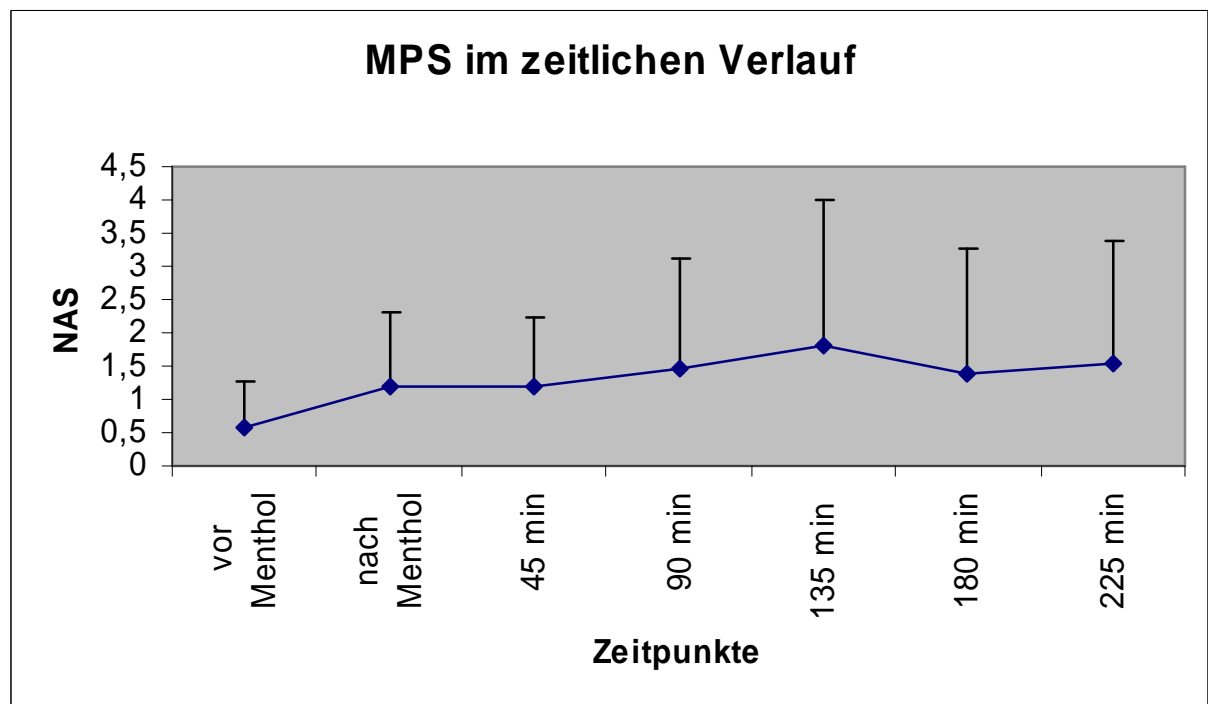


Abb. 7: Effekt von Menthol auf die mechanische Schmerzsensitivität im zeitlichen Verlauf. Dargestellt auf der Ordinate ist die mechanische Schmerzsensitivität. Die Abszisse stellt den zeitlichen Verlauf dar. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die mechanische Schmerzsensitivität ist zu allen Zeitpunkten signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).



Die thermische Unterschiedsschwelle (TSL), die taktile Detektionsschwelle (MDT), die dynamisch mechanische Allodynie (ALL), Wind- up Ratio (WUR), die Vibrationsschwelle (VDT) als auch der Druckschmerz über dem Muskel (PPT) zeigten im gesamten Verlauf nach Mentholapplikation, bis auf die PPT einmalig nach 45 Minuten, keine signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen vor der Mentholauftragung (siehe Tabellen 7, 8).

<b>QST-Parameter</b>	<b>p-Werte: post vs. prae</b>	<b>45' vs. prae</b>	<b>90' vs. prae</b>	<b>135' vs. prae</b>	<b>180' vs. prae</b>	<b>225' vs. prae</b>
CDT (°C )	0,060	0,150	0,100	0,100	0,140	0,140
WDT (°C )	0,042	0,080	0,010	0,010	0,010	0,005
TSL (°C )	0,270	0,025	0,080	0,120	0,070	0,070
PHS ( x/ 3 )	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CPT (°C )	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,070
HPT (°C )	0,009	0,010	0,005	0,002	0,001	0,002
MDT ( mN )	0,120	0,319	0,291	0,469	0,361	0,120
MPT ( mN )	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
MPS ( mN )	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
ALL ( NRS )	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
WUR ( mN )	0,136	0,291	0,091	0,068	0,347	0,14
VDT ( x/ 8 )	0,327	0,327	0,327	0,292	0,143	0,143
PPT ( kPa )	0,194	0,046	0,319	0,240	0,319	0,267

Tab. 7: Übersicht der errechneten p- Werte aus den Ergebnissen der Quantitativen Sensorischen Testung zu den jeweiligen Testzeitpunkten (unmittelbar nach Ende der Mentholapplikation „post“ und nachfolgend „Minuten“) im Vergleich zu den Ausgangswerten („prae“) auf der Testseite. Statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verändert sind alle grau unterlegten Werte.

QST	prae Menthol	post Menthol	45 min	90 min	135 min	180 min	225 min
CDT (°C)	30,3 +/- 1,67	29,95 +/- 0,47	30,16 +/-1,0 3	30,16 +/-0,63	30,42 +/- 0,73	30,11 +/- 0,91	30,68 +/- 0,47
<i>z- wert</i>	<i>-0,32 +/- 1,18</i>	<i>-0,94 +/- 0,49</i>	<i>-0,72 +/- 0,96</i>	<i>-0,86 +/- 0,66</i>	<i>-0,86 +/- 0,81</i>	<i>-0,81 +/- 0,94</i>	<i>-0,57 +/- 0,54</i>
WDT (°C)	34,12 +/- 0,67	34,26 +/- 0,94	35,1 +/- 1, 64	34,56 +/- 0,36	35,02 +/- 0,72	34,92 0,95	34,88 +/-0,79
<i>z- wert</i>	<i>-0,35 +/- 0,7</i>	<i>-0,80 +/- 0,7</i>	<i>-0,92 +/- 1,06</i>	<i>-0,81 +/- 0,27</i>	<i>-1,09 +/- 0,48</i>	<i>-1,00 +/- 0,62</i>	<i>-0,99 +/- 0,53</i>
TSL (°C)	35,34 +/- 3,27	34,74 +/- 0,69	35,6 +/- 1, 11	35,5 +/- 1,23	35,8 +/- 1,3	35,9 +/- 2,04	35,95 +/- 1.43
<i>z- wert</i>	<i>-0,01 +/- 0,99</i>	<i>0,01 +/- 0,47</i>	<i>-0,45 +/- 0,45</i>	<i>-0,37 +/- 0,64</i>	<i>-0,45 +/- 0,79</i>	<i>-0,47 +/- 0,82</i>	<i>-0,52 +/- 0,79</i>
PHS ( x/ 3 )	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0	0,00 +/- 0
CPT (°C)	6,93 +/- 6,54	20,23 +/- 6,75	18,12 +/- 6, 34	17,06 +/-7,88	16,27+/- 7,52	14,18 +/-7,81	9,50 +/- 7,86
<i>z- wert</i>	<i>-0,64 +/- 0,75</i>	<i>0,89 +/- 0,78</i>	<i>0,65 +/- 0,73</i>	<i>0,53 +/- 0,91</i>	<i>0,44 +/- 0,87</i>	<i>0,20 +/- 0,9</i>	<i>-0,34 +/- 0,91</i>
HPT (°C)	45,5 +/- 2,08	44,12 +/- 1,45	43,90 +/- 1, 99	43,247 +/-2,12	42,9 +/-2,61	42,49 +/-2,71	43,47 +/-2,1
<i>z- wert</i>	<i>-0,50 +/- 0,75</i>	<i>0,01 +/- 0,52</i>	<i>0,09 +/- 0,72</i>	<i>0,33 +/- 0,77</i>	<i>0,45 +/- 0,94</i>	<i>0,60 +/- 0,98</i>	<i>0,24 +/- 0,76</i>
MDT ( mN )	0,87 +/- 0,93	0,60 +/- 0,51	0,73 +/- 0,71	1,2125 +/- 1,45	0,97 +/- 0,75	0,82 +/- 0,87	1,19 +/- 1,23
<i>z- wert</i>	<i>0,23 +/- 0,96</i>	<i>0,49 +/- 0,79</i>	<i>0,39 +/- 0,93</i>	<i>-0,02 +/- 1,09</i>	<i>0,09 +/- 1,08</i>	<i>0,28 +/- 0,95</i>	<i>-0,07 +/- 1,1</i>
MPT ( mN )	123,215 +/- 65,16	30,797 +/- 38,06	23,79 +/- 22,58	28,59 +/- 38,7	32,1 +/- 31,77	26,96 +/- 35,32	27,42 +/-26,4
<i>z- wert</i>	<i>-0,30 +/- 0,48</i>	<i>1,37 +/- 0,82</i>	<i>1,58 +/- 0,82</i>	<i>1,50 +/- 0,82</i>	<i>1,35 +/- 0,92</i>	<i>1,57 +/- 0,87</i>	<i>1,53 +/- 0,96</i>
MPS ( mN )	0,57 +/- 0,69	1,205 +/- 1,08	1,17 +/- 1,04	1,46 +/- 1,67	1,82 +/- 2,2	1,39 +/- 1,89	1,55 +/- 1,85
<i>z- wert</i>	<i>-0,84 +/- 1,08</i>	<i>0,05 +/- 0,99</i>	<i>0,06 +/- 0,93</i>	<i>0,15 +/- 1,05</i>	<i>0,28 +/- 1,14</i>	<i>-0,02 +/- 1,14</i>	<i>0,05 +/- 1,24</i>
ALL ( NRS )	0,0017 +/- 0,006	0,0275 +/- 0,07	0,015 +/- 0,05	0,0117 +/- 0,04	0,0225 +/- 0,08	0,0067 +/- 0,02	0,018 +/- 0,06
WUR ( mN )	2,76 +/- 1,82	2,21 +/- 1,24	2,6 +/- 1,53	2,79 +/-1,07	2,79 +/- 1,27	2,705 +/- 1,12	3,05 +/- 1,37
<i>z- wert</i>	<i>0,04 +/- 1,31</i>	<i>-0,26 +/- 0,93</i>	<i>0,06 +/- 0,97</i>	<i>0,29 +/- 0,86</i>	<i>0,27 +/- 0,9</i>	<i>0,20 +/- 0,94</i>	<i>0,45 +/- 0,92</i>
VDT ( x/ 8 )	7,86 +/- 0,27	7,86 +/- 0,39	7,86 +/- 0,2	7,86 +/- 0,33	7,88 +/-0,29	7,92 +/- 0,29	7,92 +/- 0,29
<i>z- wert</i>	<i>0,29 +/- 0,63</i>	<i>0,29 +/- 0,92</i>	<i>0,29 +/- 0,79</i>	<i>0,29 +/- 0,79</i>	<i>0,32 +/- 0,7</i>	<i>0,42 +/- 0,69</i>	<i>0,42 +/- 0,69</i>
PPT ( kPa )	626,92 +/- 153,91	583,12 +/- 171,7	564,42 +/- 122,64	612,83 +/- 193,47	606,92 +/- 201,25	613,25 +/-223,57	616,42 +/- 183,7
<i>z- wert</i>	<i>-0,91 +/- 0,67</i>	<i>-0,69 +/- 0,8</i>	<i>-0,67 +/- 0,55</i>	<i>-0,83 +/- 0,69</i>	<i>-0,79 +/- 0,77</i>	<i>-0,80 +/- 0,83</i>	<i>-0,85 +/- 0,71</i>

Tab. 8: Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung auf der Testseite. Die linke Spalte zeigt die einzelnen Testungen. In den folgenden Spalten sind die Werte zu bestimmten Zeitpunkten nach Mentholapplikation abzulesen. Die erste Messung (post Menthol) wurde unmittelbar nach Abnahme des Menthol-Patches getätigt. Die Werte sind in Mittelwerten der Absolutwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie in z- Werten  $\pm$  Standardabweichung angegeben

### Somatosensorisches Profil (Z-Profil)

Die Abbildung 8 zeigt die QST- Ergebnisse vor Mentholapplikation und unmittelbar nach Beendigung der Mentholapplikation als somatosensorisches Profil (Z-Profil). Statistisch signifikant verändert zeigte sich die CPT und HPT im Sinne einer Kälte- und Hitzeallodynie sowie die MPT und MPS im Sinne einer mechanischen (PinPrick-) Hyperalgesie. Alle anderen Parameter zeigten sich statistisch nicht signifikant verändert (siehe Tabelle 7).

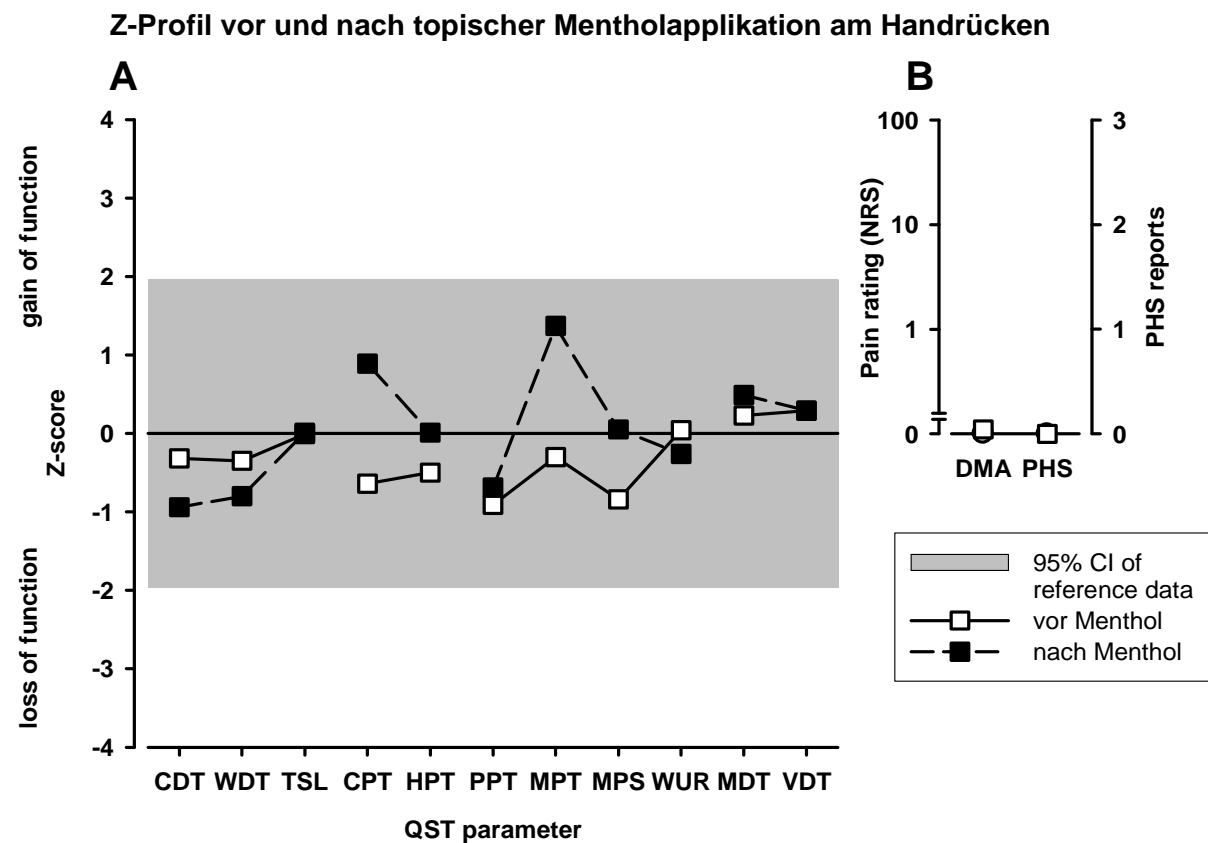


Abb. 8: Darstellung der unterschiedlichen Messergebnisse vor und nach Mentholapplikation (nach Abnahme des Mentholpatches) in Z- Werten. Auf der Ordinate sind die Z- Werte, bzw. die Schmerzintensität (DMA) und die Anzahl der berichteten paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) aufgetragen, auf der Abszisse die einzelnen QST- Testparameter. Eine Veränderung zu einem positiveren Z-Wert bedeutet eine Zunahme an Empfindung, z.B. Hyperalgesie, Allodynie, eine Veränderung zu einem negativeren Z-Wert bedeutet einen Verlust an Empfindung, z.B. Hypästhesie, Hypalgesie.

### 3.1.3 Kälteempfindung

Die Erfassung der spontanen Temperaturempfindung während der Mentholapplikation zeigte, dass die Probanden in den ersten vier Minuten eine Kälteempfindung verspürten, anschließend zwischen der sechsten und zwölften Minute eine Wärmeempfindung, die mit kurzer Unterbrechung einer erneuten Kälteempfindung in den Minuten dreizehn bis fünfzehn, in den Minuten sechzehn und siebzehn erneut zu verzeichnen war. In den Minuten achtzehn bis zwanzig verspürten die Probanden dann erneut eine Kälteempfindung, die sich von der Intensität in Richtung der Ausgangswerte bewegte (siehe Abbildung 9, Tabelle 9).

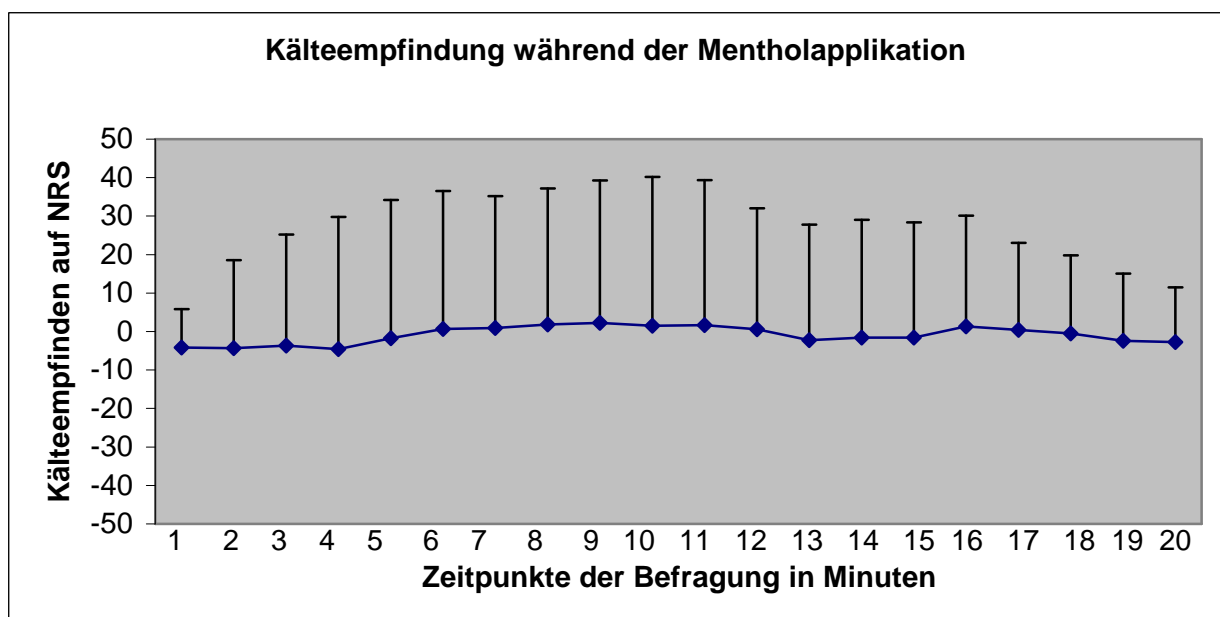


Abb. 9: Ergebnisse der erfragten Kälteempfindung während Mentholapplikation. Auf der Ordinate ist die Einschätzung der Kälteempfindung mittels der Numerischen Rating Skala (von -100 bis + 100) aufgetragen. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten aufgetragen. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

### 3.1.4 Schmerzintensität

Bei den Probanden wurde mittels der Numerischen Rating Skala (NRS) die Schmerzintensität während der zwanzig Minuten der Mentholapplikation erfragt. Es zeigte sich, dass die Schmerzintensität kontinuierlich bis zu einem Maximum nach zehn Minuten ansteigt (NRS: 20,92) und anschließend bis Minute zwanzig wieder kontinuierlich abnimmt (NRS: 8,25) (siehe Abbildung 10, Tabelle 10).

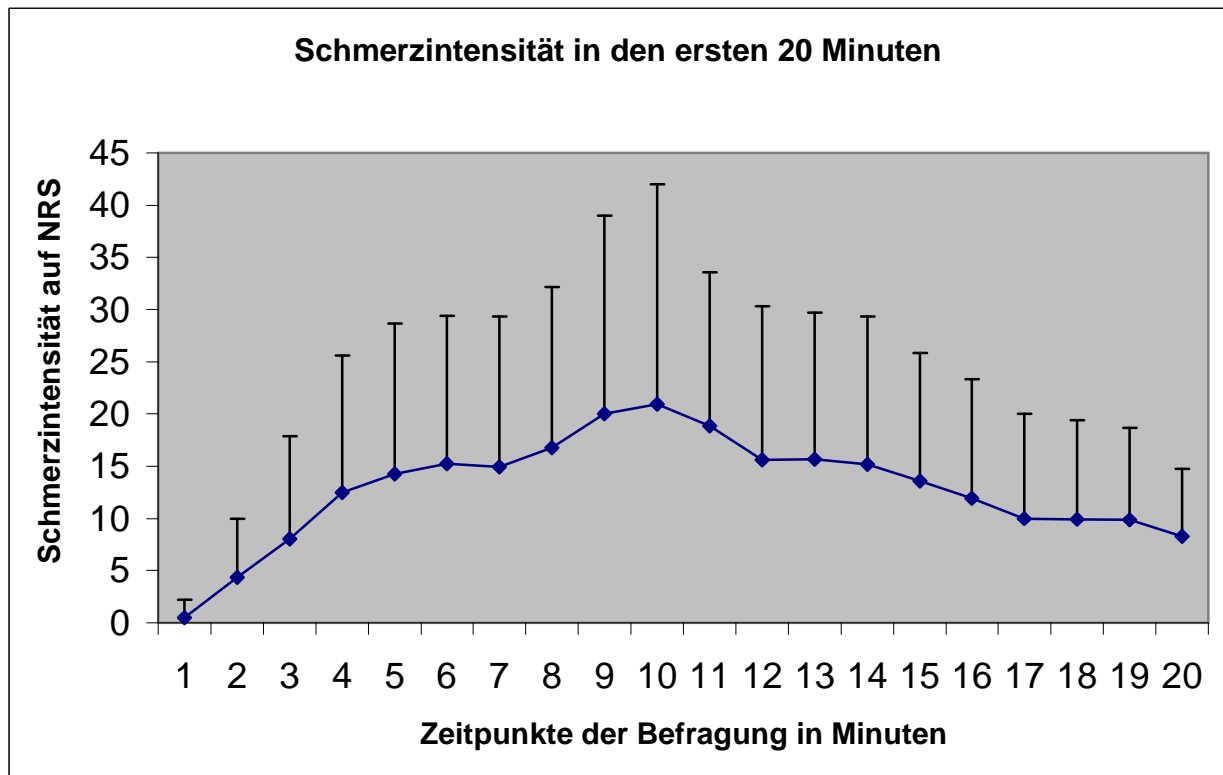


Abb. 10: Ergebnisse der erfragten Schmerzintensität während Mentholapplikation. Die Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Auf der Ordinate ist die Einschätzung der Schmerzintensität mittels NRS (0- 100) dargestellt. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten aufgetragen.

Proband/ t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
MW	-4,2	-4,33	-3,67	-4,58	-1,75	0,66	0,92	1,83	2,25	1,5	1,67	0,58	-2,25	-1,58	-1,58	1,33	0,42	-0,5	-2,42	-2,75
SD	9,96	22,9	28,89	34,33	35,96	35,85	34,28	35,34	37,06	38,65	37,72	31,43	30,02	30,6	29,98	28,77	22,64	20,3	17,5	14,25

Proband/ t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
MW	0,5	4,33	8	12,5	14,25	15,25	14,92	16,75	20,00	20,92	18,83	15,58	15,67	15,17	13,58	11,92	10	9,92	9,83	8,25
SD	1,73	5,67	9,89	13,09	14,42	14,12	14,39	15,42	18,99	21,09	14,71	14,71	14,05	14,14	12,24	11,43	9,99	9,49	8,86	6,51

Tab. 9 (oben) und 10 (unten). Darstellung der Kälteempfindung (oben) bzw. Schmerzintensität (unten) in den ersten zwanzig Minuten nach Mentholapplikation (NRS 0-100). Angabe als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

### 3.1.5 Schmerzcharakter nach Abnahme des Mentholpatches

Mittels des McGill Pain Questionnaire waren die Probanden angehalten nach Abnahme des Mentholpatches (nach 20 Minuten) eine Schmerzmodalität anzugeben. Insgesamt wurde die Eigenschaft „Brennend“ viermal genannt, die Eigenschaften „Ziehend“, „Dumpf“ und „Kühl“ jeweils zweimal, sowie die Eigenschaften „Prall“, „Gespannt“, „Störend“, „Ausstrahlend“, „Kalt“ und „Heiß“ jeweils einmal geäußert. Mehrfachnennungen waren möglich (siehe Abbildung 11).

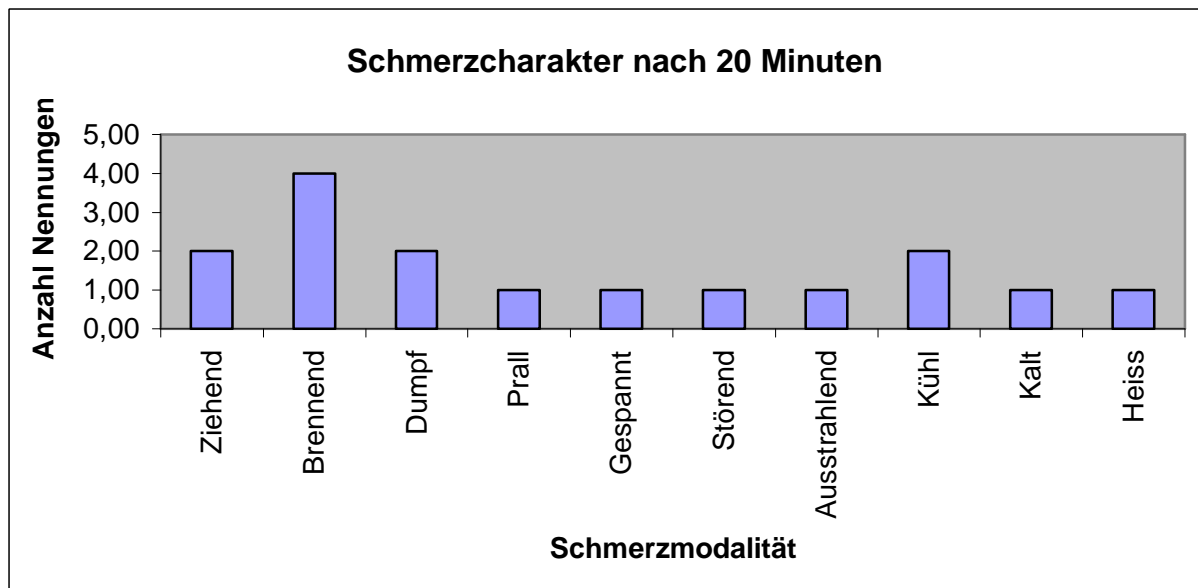


Abb. 11: Schmerzcharakter nach Abnahme des Mentholpatches. Auf der Abszisse sind die einzelnen Schmerzmodalitäten, auf der Ordinate die Anzahl der Nennungen durch die Probanden aufgetragen.

Mittels des McGill Pain Questionnaire waren die Probanden angehalten nach Abnahme des Mentholpatches (nach 20 Minuten) die der jeweilig verspürten Schmerzmodalität zugehörigen Intensität (schwach, mittel, stark) anzugeben. Gaben die Probanden die Schmerzmodalität als „schwach“ an, wurde hierfür ein Punkt vergeben, bei Angabe als „mittel“ zwei Punkte und bei der Angabe als „stark“ drei Punkte. Es ist zu erkennen, dass die Schmerzmodalitäten „ziehend“, „brennend“ und „kühl“ die stärksten Intensitäten aufweisen (siehe Tabelle 11).

Schmerz- intensität/ Qualität	ziehend	brennend	dumpf	prall	gespannt	störend	ausstrahlend	kühl	kalt	heiß
MW	0,33	0,50	0,17	0,09	0,18	0,17	0,17	0,45	0,08	0,17
SD	0,78	0,80	0,39	0,30	0,60	0,58	0,58	0,82	0,29	0,58

Tab. 11: Darstellung der Schmerzintensität nach Abnahme des Mentholpatches in Absolutwerten. Die obere Zeile zeigt die genannten Schmerzmodalitäten, die unteren beiden Spalten die errechneten Mittelwerte MW und Standardabweichung.

### **3.2 A- Faser- Block- Modell**

#### **3.2.1 Bestimmung der Hauttemperatur**

Bei der Erhebung der Hauttemperatur im Testgebiet und Kontrollgebiet vor jeder Quantitativen Sensorischen Testung zeigte sich ein Trend zu einer höheren Hauttemperatur an der Testseite während des vollständigen A- Faser- Blocks und an der Kontrollseite nach Blockabnahme, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert vor Blockanlage (siehe Tabelle 12; Testseite  $p= 0,053 / 0,23$ ; Kontrollseite  $p= 0,47 / 0,07$ ).

Hauttemperatur (°C)	<u>Testseite</u> vor Block	während Block	nach Block	<u>Kontrollseite</u> vor Block	während Block	nach Block
MW	31,1	32,7	33,1	32,0	32,2	33,2
SD	2,6	1,9	1,3	2,1	1,6	1,0

*Tab. 12: Hauttemperaturen vor der jeweiligen QST im Test- und Kontrollareal. Angegeben sind der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD).*

#### **3.2.2 Überwachung der Effektivität der A- Faser- Block-Bildung**

Alle Probanden erreichten einen nach den gegebenen Kriterien (siehe 2.3) vollständigen A- Faser- Block. Bei vier Probanden war dieser nach 45 Minuten (33,33 %), bei sechs Probanden nach 60 Minuten (50 %) und jeweils bei einem Probanden nach 75 beziehungsweise 90 Minuten komplett ausgebildet (jeweils 8,33 %). Durchschnittlich wurde der Block nach 58,75 Minuten erreicht.

Um einen effektiven Block zu gewährleisten (siehe 2.3), wurde die Berührungswahrnehmung (A $\beta$ -Fasermechanorezeptoren) mittels eines 4 mN v. Frey Haares getestet (siehe Abb. 12), die Kalt- und Warmwahrnehmung (A $\delta$ - und C- Faserthermorezeptoren) mittels eines mit kaltem (7 Grad Celsius) bzw. warmem (57,5 Grad Celsius) Wasser gefüllten Reaktionsglases überprüft (siehe Tab. 13 und 14), sowie die Wahrnehmung des ersten Schmerzes (A $\delta$ -Fasernozizeptoren) durch Messung der Reaktionszeit auf einen Nadelreiz getestet (siehe Abbildung 13).

Die Funktionsminderung der A $\beta$ - Fasermechanorezeptoren ist ein Zeichen für einen effektiv sitzenden Block. Es ist zu erkennen, dass vor Setzen des A- Faser- Blocks alle Probanden 20 von 20 möglichen v. Frey-Haar Stimuli gespürt haben. Nach 45 Minuten wurden nur noch durchschnittlich zehn Stimuli, nach sechzig Minuten noch durchschnittlich zwei Stimuli, nach fünfundsiebzig Minuten noch durchschnittlich 1,6 Stimuli und nach neunzig Minuten noch durchschnittlich 0,5 Stimuli verspürt. Alle Probanden verspürten nach Aufhebung des A- Faser- Blocks wieder das Maximum von zwanzig Stimuli.



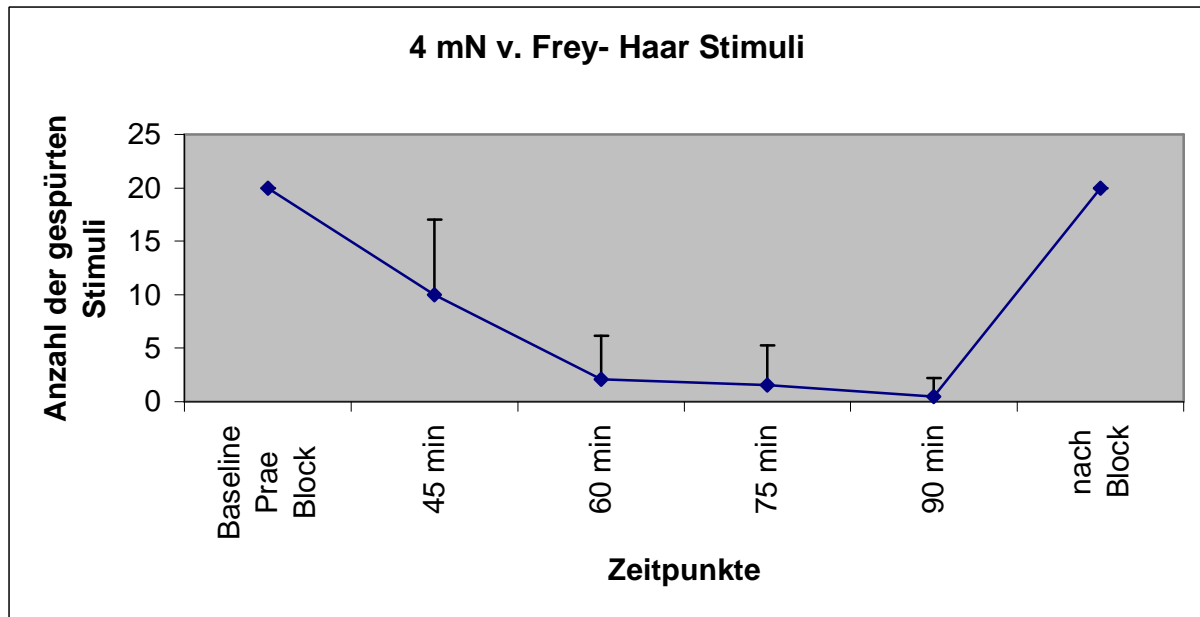


Abb.12: Darstellung der Anzahl gespürter v. Frey-Haar Stimuli mittels eines 4 mN von Frey- Haar im zeitlichen Verlauf. Auf der Ordinate ist die Anzahl der gespürten Stimuli aufgetragen (Maximum 20). Auf der Abszisse sind die Zeitpunkte der Testungen aufgetragen. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Hinsichtlich der Prüfung der Kaltwahrnehmung ist zu erkennen, dass die Kaltempfindung bei allen Probanden während des Blocks komplett ausgefallen bzw. nur noch sehr gering erhalten war. Dieses war ein Zeichen für einen effektiven Sitz des A- Faser- Blocks (Ausfall A $\delta$ - Fasern) (siehe Tabelle 13).

Probanden	Baseline Prae Block	45 min	60 min	75 min	90 min	nach Block
1	8	/	0	0	/	8
2	8	/	1	/	/	8
3	8	/	2	/	/	6
4	8	0	/	/	/	8
5	8	1	/	/	/	8
6	8	/	0	/	/	8
7	8	/	1	/	/	8
8	8	/	0	/	/	8
9	8	/	/	/	0	8
10	8	1	/	/	/	8
11	8	/	1	/	/	8
12	8	1	/	/	/	8

Tab. 13: Ergebnisse der Prüfung der Kaltwahrnehmung. In der linken Spalte sind die Probanden aufgeführt. Die restlichen Spalten zeigen die Anzahl der gespürten Kaltreize zu den Zeitpunkten der Testung mittels des mit 7 Grad Celsius kaltem Wasser gefüllten Reagenzglases an. Insgesamt wurde die Haut in dem Testareal achtmal mit dem Reagenzglas berührt. Die Testung wurde immer erst durchgeführt, wenn die Berührungsempfindung für das 4 mN v. Frey Haar herabgesetzt bzw. ausgefallen war. Die mit dem Zeichen „/“ markierten Kästchen besagen, dass zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Testungen mehr durchgeführt wurden.

Die Warmempfindung war bei allen zwölf Probanden sowohl vor dem Block, als auch während und nach Beendigung des Blocks vollkommen erhalten (Erhalt der C- Faser-Funktion) (siehe Tabelle 14).

Probanden	Baseline Prae Block	45 min	60 min	75 min	90 min	nach Block
1	8	/	/	8	/	8
2	8	/	8	/	/	8
3	8	/	8	/	/	8
4	8	8	/	/	/	8
5	8	8	/	/	/	8
6	8	/	8	/	/	8
7	8	/	8	/	/	8
8	8	/	8	/	/	8
9	8	/	/	/	8	8
10	8	8	/	/	/	8
11	8	/	8	/	/	8
12	8	8	/	/	/	8

Tab.14: Ergebnisse der Prüfung der Warmwahrnehmung. In der linken Spalte sind die Probanden aufgeführt. Die restlichen Spalten zeigen den Zeitpunkt der Testung mittels des mit 57,5 Grad Celsius warmem Wasser gefüllten Reagenzglases an. Insgesamt wurde die Haut in dem Testareal achtmal mit dem Reagenzglas berührt. Die Testung wurde immer erst durchgeführt, wenn die Berührungsempfindung für das 4 mN v. Frey Haar herabgesetzt bzw. ausgefallen war. Die mit dem Zeichen „/“ markierten Kästchen besagen, dass zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Testungen mehr durchgeführt wurden.

Die Messung der Reaktionszeit zeigt, dass diese auf der Kontrollseite über den gesamten zeitlichen Verlauf konstant bleibt, wohingegen die Reaktionszeit auf der Testseite während des Blocks und unmittelbar nach Lösen des Blocks deutlich erhöht ist (Funktionsminderung der A $\delta$ - Fasern) (siehe Abbildung 13, Tabelle 15).

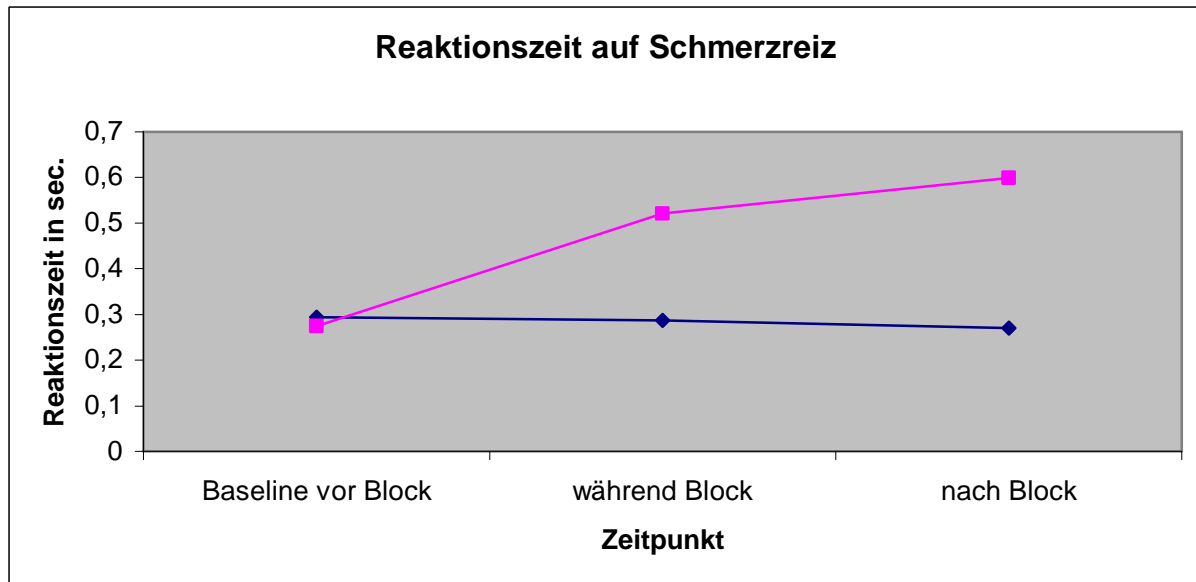


Abb. 13: Reaktionszeit auf Nadelreiz. Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeit der Probanden vor, während und nach Block für die Testseite (quadratische Darstellung) als auch für die Kontrollseite (rautenförmige Darstellung). Auf der Abszisse sind die Zeitpunkte der Messung dargestellt, auf der Ordinate die Reaktionszeit auf die Nadelreize in Sekunden.

Probanden	Baseline vor Block	während Block	nach Block
Mittelwerte	0,27	0,52	0,60
SD	0,11	0,22	1,21

Tab. 15: Darstellung der Mittelwerte (MW)  $\pm$  Standardabweichungen (SD) der Reaktionszeit auf Nadelreize vor, während und nach A- Faser- Block an der Testseite. Die obere Zeile gibt die Zeitpunkte der Messung an.

### 3.2.3 Quantitative Sensorische Testung

Wie bei dem Menthol- Modell wurde auch unter dem A- Faser- Block eine standardisierte Quantitative sensorische Testung durchgeführt, mit deren Hilfe verschiedene Funktionen des somatosensorischen Nervensystems geprüft wurden (Beschreibung der einzelnen Testungen siehe Kapitel „Material und Methoden“).

#### Kontrollseite (linker Handrücken)

Bei allen zwölf Probanden lagen die Werte für die einzelnen Testungen der QST- Testreihe auf der Kontrollseite sowohl vor, während und nach der A- Faser- Blockade im Normbereich. Alle mit der quantitativen Testung ermittelten Werte unterschieden sich während und nach der A- Faser- Blockade nicht signifikant vom Ausgangswert (siehe Tabellen 16, 17).

#### Testseite ( rechter Handrücken )

Auf der Testseite (rechts) lagen die Werte aller Testungen vor Beginn A- Faser- Blockade auf dem Handrücken ebenfalls im Normbereich.

Der A- Faser- Block induzierte bei allen zwölf Probanden eine Kältehyperalgesie verbunden mit einer statistisch signifikanten Herabsetzung der Kälteschmerzschwelle, die nach Beendigung des A- Faser- Blocks nicht mehr nachweisbar war.

Infolge der Blockade der A- Faser- Funktion kam es ebenfalls zu einer Erhöhung der Kältewahrnehmungsschwelle (A $\delta$ - Funktion), konsekutiv der hierdurch beeinflussten thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) im Sinne einer Kältehypästhesie und einer Zunahme der Anzahl von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS).

Zusätzlich war eine statistisch signifikante Abnahme der mechanische Empfindungsschwelle (MDT), mechanischen Schmerzschwelle (MPT) und mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) nachweisbar.

Weiterhin kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wind-up Ratio (WUR).

Nach Beendigung des A- Faser- Blocks zeigte sich nur die thermische Unterschiedsschwelle statistisch signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert. Alle anderen QST-Parameter waren im Vergleich zum Ausgangswert während und nach Ende der A- Faser- Blockade nicht statistisch signifikant verändert.

<b>QST P- Werte:</b>	<b>Testseite vor vs. während Block</b>	<b>Testseite vor vs. nach Block</b>	<b>Kontrollseite vor vs. während Block</b>	<b>Kontrollseite vor vs. nach Block</b>
CDT (°C )	<0,0001	0,18	0,43	0,39
WDT (°C )	0,41	0,47	0,30	0,40
TSL (°C )	<0,0001	0,003	0,36	0,45
PHS ( x/ 3 )	<0,0001	n.a.	n.a.	n.a.
CPT (°C )	0,0002	0,36	0,35	0,13
HPT (°C )	0,26	0,16	0,41	0,11
MDT ( mN )	<0,0001	0,36	0,43	0,49
MPT ( mN )	<0,0001	0,36	0,07	0,12
MPS ( mN )	0,012	0,30	0,13	0,19
ALL ( NRS )	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
WUR ( mN )	0,03	0,36	0,43	0,43
VDT ( x/ 8 )	0,49	0,49	0,49	0,49
PPT ( kPa )	0,12	0,30	0,26	0,11

*Tab. 16: Übersicht der errechneten p- Werte aus den Ergebnissen der Quantitativen Sensorischen Testung auf der Testseite und Kontrollseite. Verglichen wurden jeweils die Ergebnisse während und nach der A- Faser- Blockade mit den Werten vor Blockanlage. Statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verändert sind alle grau unterlegten Werte.*

QST/ t	CDT ( °C )	WDT ( °C )	TSL ( °C )	PHS ( x/3 )	CPT ( °C )	HPT ( °C )	MDT ( mN )	MPT ( mN )	MPS ( mN )	ALL ( NRS )	WUR ( mN )	VDT ( x/ 8 )	PPT ( kPa )
Testung vor Block	30,01 +/- 0,82 -0,94	35,38 +/- 1,53 -1,23	3,93 +/- 1,29 -0,64	0 +/- 0	6,5 +/- 5,68 -1,03	46,23 +/- 2,3 +/- 1,08	1,81 +/- 18,53 1,49	25,95 +/- 0,78 0,14	1,02 +/- 0	0 +/- 1,18 0,34	3,04 +/- 0,24 0,35	7,93 +/- 159,7 -0,22	439,33
<b>z- wert</b>	+/- 0,82	+/- 0,9	+/-0,64	n.a.	+/- 0,84	+/-0,66	+/- 0,84	+/-0,76	+/- 0,72	n.a.	+/- 0,66	+/- 0,55	+/- 1,06
Testung während Block	32* +/- 0 -6,38	36,93 +/- 4,64 -1,6	18,03 +/- 9,06 -3,08	3 +/- 0	18,42 +/- 4,52 0,5	45,24 +/- 3,34 -0,68	173,44 +/- 220,72 -5,93	117,01 +/- 88,36 -0,1	0,42 +/- 0,53 -0,78	0 +/- 0	4,64 +/- 2,48 1,08	7,94 +/- 0,19 0,38	541,42 +/- 171,82 -0,9
<b>z- wert</b>	+/- 0,05	+/- 1,5	+/- 0,81	n.a.	+/- 0,6	+/- 1,04	+/- 1,58	+/- 1,14	+/- 0,83	n.a.	+/- 1	+/- 0,44	+/- 1,2
Testung nach Block	29,58 +/- 1,24 -1,19	35,51 +/- 1,4 -1,31	6,18 +/- 2,23 -1,4	0 +/- 0	7,27 +/- 7,43 -0,88	45,17 +/- 2,83 -0,59	1,73 +/- 1,02 - 0,9	30,84 +/- 27,58 1,41	1,47 +/- 2,32 0,16	0 +/- 0	3,28 +/- 1,95 0,33	7,96 +/- 0,14 0,41	455,92 +/- 120,85 -0,42
<b>z- wert</b>	+/- 1,16	+/- 0,85	+/- 0,54	n.a.	+/- 1,01	+/- 0,85	+/- 0,76	+/- 0,91	+/- 0,99	n.a.	+/- 1,03	+/- 0,33	+/- 1,06
Kontrolle vor Block	29,25 +/- 1,43 -1,67	35,76 +/- 1,99 -1,37	6,11 +/- 3,04 -1,27	0 +/-0	8,28 +/- 7,68 -0,81	45,72 +/- 1,96 -0,78	1,86 +/- 1 -0,97	34,06 +/- 15,77 1,05	0,61 +/- 0,43 - 0,26	0 +/- 0	3,17 +/- 1,44 0,4	7,89 +/- 0,1 0,45	496,42 +/- 172,93 -0,65
<b>z- wert</b>	+/- 0,87	+/- 1,14	+/- 0,85	n.a.	+/- 1,06	+/- 0,59	+/- 0,82	+/- 0,46	+/-0,55	n.a.	+/- 0,71	+/- 0,22	+/- 1,3
Kontrolle während Block	29,275 +/- 0,96 - 1,65	36,02 +/- 1,44 -1,68	6,24 +/- 3,19 -1,18	0 +/- 0	10,37 +/-8,78 -0,52	45,63 +/- 2,46 - 0,75	1,98 +/- 1,35 0,89	27,93 +/- 19,04 1,34	1,04 +/- 1,22 0,05	0 +/- 0	2,95 +/- 1,02 0,32	7,94 +/- 0,19 0,38	447,08 +/- 115,97 - 0,4
<b>z- wert</b>	+/- 0,72	+/- 0,69	+/- 0,65	n.a.	+/- 1,19	+/- 0,75	+/- 1,15	+/- 0,59	+/- 0,77	n.a.	+/- 0,7	+/- 0,44	+/- 1,2
Kontrolle nach Block	29,07 +/- 1,08 - 1,69	35,56 +/- 1 - 1,47	6,03 +/- 2,8 -1, 28	0 +/- 0	9,95 +/- 18,89 -1,15	44,74 +/- 2,22 -0,42	1,8 +/- 0,09 - 0,95	35,83 +/- 35,77 1,29	1,26 +/- 1,98 0,07	0 +/- 0	3,76 +/- 2,51 0,57	7,98 +/- 0,05 0,48	439,5 +/- 129,48 -0,3
<b>z- wert</b>	+/- 0,82	+/- 0,54	+/- 0,8	n.a.	+/- 0,92	+/- 0,8	+/-0,83	+/- 0,96	+/- 0,89	n.a.	+/- 1,11	+/- 0,13	+/- 0,94

Tab. 17: Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung auf der Kontroll- und Testseite. In der linken Spalte sind die Zeitpunkte, in den folgenden rechten Spalten die Mittelwerte der Absolutwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie die z- Werte  $\pm$  Standardabweichung der QST-Parameter angegeben.

\* Probanden verspürten während keiner Temperaturschwelle eine Kaltempfindung, daher wurde hier der Ausgangswert der Schwellenmessung von 32 Grad als Testwert genommen



### Somatosensorisches Profil (Z-Profil)

Die Abbildung 14 zeigt die QST-Ergebnisse vor A- Faser- Blockade und unmittelbar während des vollständigen A- Faser- Blocks als somatosensorisches Profil (Z-Profil). Statistisch signifikant verändert zeigten sich die CPT, CDT und TSL im Sinne einer Kältehyperalgesie und Kältehypästhesie, die MDT, MPT und MPS im Sinne einer mechanischen (PinPrick-) Hypalgesie. Zusätzlich kam es zu einer Zunahme der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) und der Wind-up Ratio (WUR). Alle anderen Parameter zeigten sich statistisch nicht signifikant verändert (siehe Tabellen 16, 17).

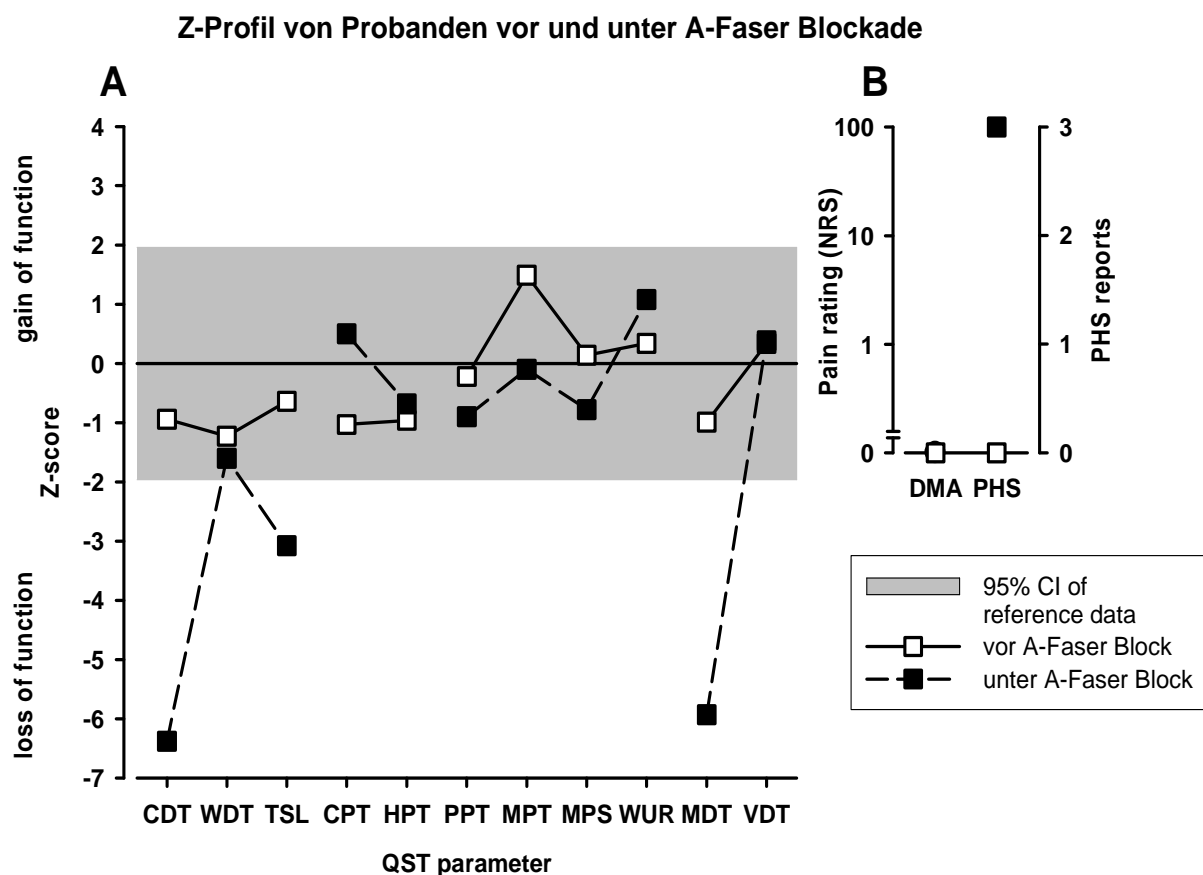


Abb. 14: Darstellung der unterschiedlichen Messergebnisse vor und unter A- Faser- Block in Z- Werten. Auf der Ordinate sind die Z- Werte und auf der Abszisse die einzelnen QST- Testparameter angegeben. Eine Veränderung zu einem positiveren Z-Wert bedeutet eine Zunahme an Empfindung, z.B. Hyperalgesie, Allodynie, eine Veränderung zu einem negativeren Z-Wert bedeutet einen Verlust an Empfindung, z.B. Hypästhesie, Hypalgesie.

### **3.2.4 Empfindungen während des A- Faser- Blocks bei Kaltberührung**

Die Probanden wurden gebeten, während der Testungen der Kaltschwelle als auch der Kaltschmerzschwelle, ihre Empfindungen mittels der McGill Pain Questionnaires zu beschreiben. Mehrfachnennungen waren möglich. Achtmal wurde die Eigenschaft „warm“, sechsmal die Eigenschaft „brennend“, jeweils dreimal die Eigenschaften „heiß“ und „stechend“, jeweils zweimal die Eigenschaften „ziehend“ und „unangenehm“ und jeweils einmal die Eigenschaften „beißend“ und „kribbelnd“ angegeben (siehe Abbildung 15). Ein Spontanschmerz wurde über den gesamten Untersuchungszeitraum von keinem Probanden berichtet.

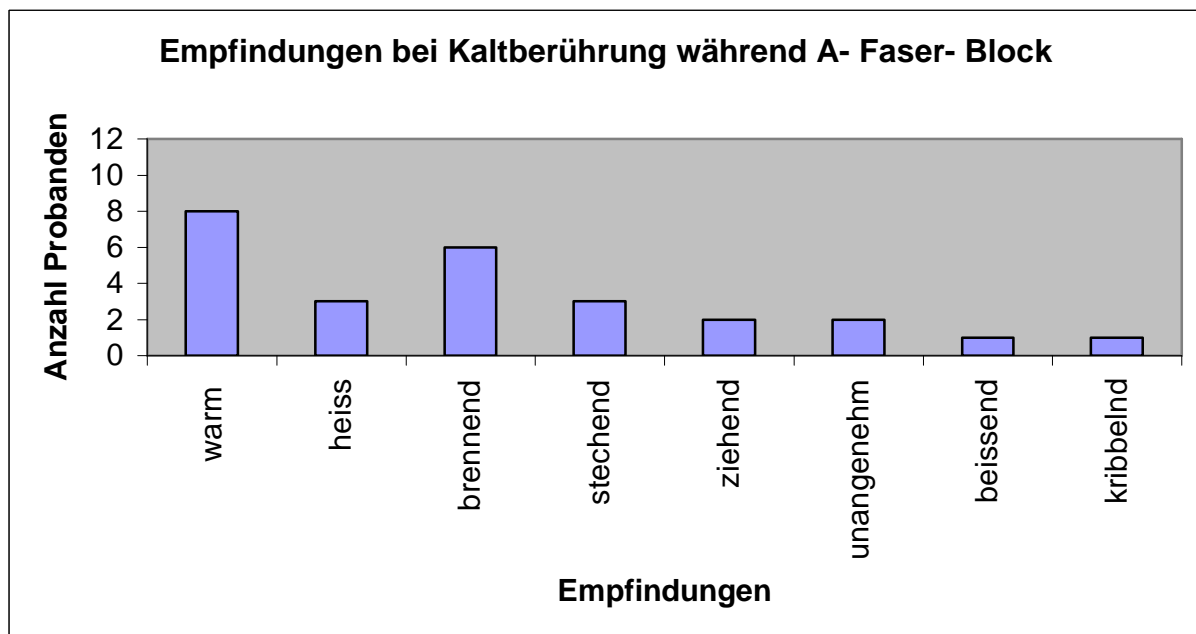


Abb. 15: Empfindungen bei Kaltberührungen während der QST- Testreihe. Auf der Abszisse sind die einzelnen Empfindungsmodalitäten, auf der Ordinate die Anzahl der Nennungen durch die Probanden aufgetragen.



### 3.3 Darstellung der somatosensorischen (Z-) Profile des Menthol- Modells und des A-Faser- Block- Modells

In Abbildung 16 ist zu erkennen, dass sich die somatosensorischen Profile beider Modelle unterscheiden. Gemeinsam ist bei beiden eine Kältehyperalgesie nachweisbar. Im Menthol-Modell ist eine mechanische Hyperalgesie (MPT, MPS), im A-Faser-Block-Modell eine mechanische Hypästhesie (MDT) und Hypalgesie (MPT, MPS) nachweisbar. Darüber hinaus ist der A-Faser-Block durch eine Kältehypästhesie (CDT) mit paradoxer Hitzempfindung (PHS) gekennzeichnet.

**Z-Profil von Probanden nach Menthol-Applikation und unter A-Faser Blockade**

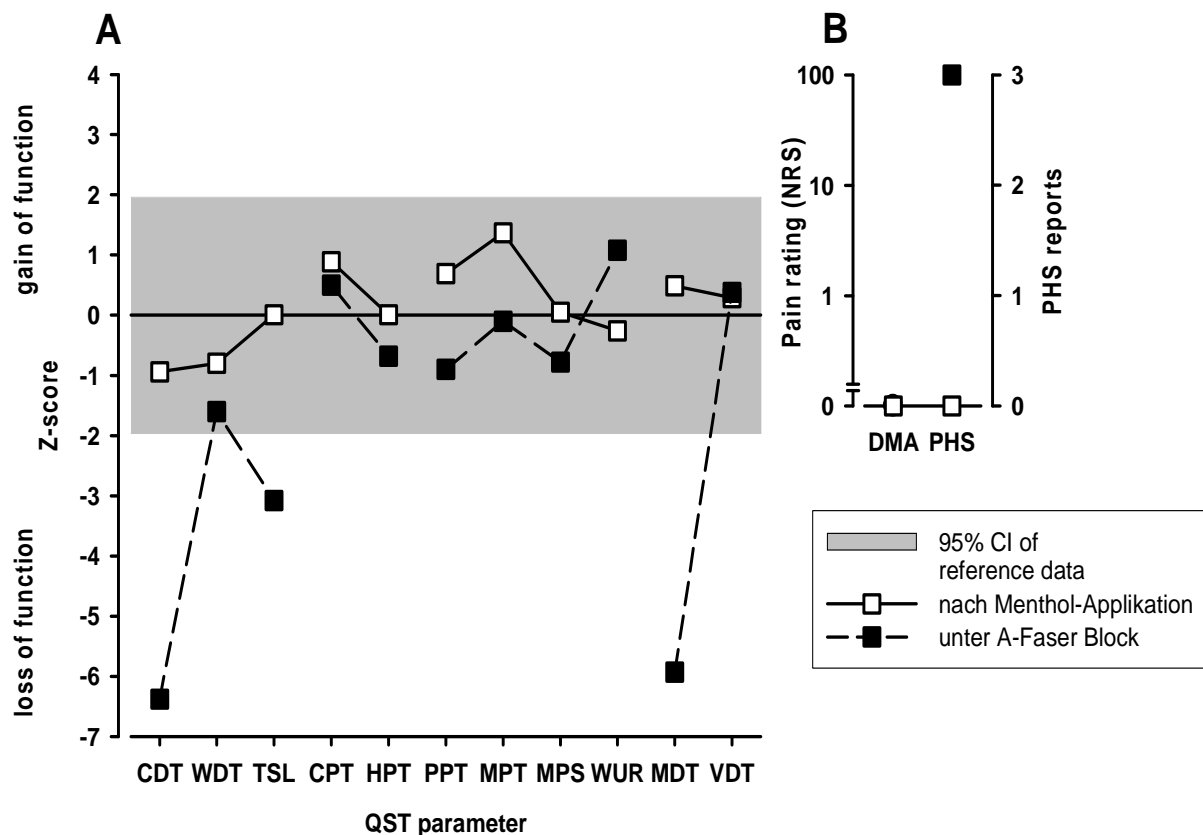


Abb. 16: Vergleich der Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung während A-Faser-Block und nach Mentholapplikation zum Zeitpunkt der Abnahme des Mentholpatches. Auf der Ordinate sind die Z-Werte aufgetragen, auf der Abszisse sind die einzelnen Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung dargestellt. Eine Veränderung zu einem positiveren Z-Wert bedeutet eine Zunahme an Empfindung, z.B. Hyperalgesie, Allodynie, eine Veränderung zu einem negativeren Z-Wert bedeutet einen Verlust an Empfindung, z.B. Hypästhesie, Hypalgesie.

## **4. Diskussion**

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, welcher somatosensorische Phänotyp sich bei den beiden Surrogatmodellen (Menthol- Modell/ A- Faser- Block- Modell) mittels der Quantitativen Sensorischen Testung darstellen lässt und welche möglichen Unterschiede in den somatosensorischen Phänotypen der beiden Surrogatmodelle zu erkennen sind. Des Weiteren wurde überprüft, ob das Menthol- Modell einen stabilen somatosensorischen Phänotyp im zeitlichen Verlauf zeigt.

Um diese Untersuchungen durchzuführen, wurden unterschiedliche Versuchsaufbauten konzipiert. Im Mittelpunkt standen dabei die von den Probanden angegebenen Empfindungsintensitäten und- qualitäten, die mittels der Quantitativen Sensorischen Testung erhoben wurden.

### **4.1 Methodenkritik**

#### **4.1.1 Einfluss der Hauttemperatur auf die Schmerzwahrnehmung**

Vor jeder Testreihe wurde bei den Probanden die Hauttemperatur im Gebiet des Testareals erhoben, da Veränderungen der lokalen Hauttemperatur die Schmerzwahrnehmung beeinflussen können. Durch Vasokonstriktionen in der Haut infolge einer Aktivierung der Hautvasokonstriktorneurone kann eine Schmerzempfindung als weniger stark wahrgenommen werden (Culp et al. 1989; Koltzenburg et al. 1992). Hierdurch könnte es zu einer Beeinflussung der wahrgenommenen, experimentell durch die beiden genutzten Schmerzmodelle induzierten Veränderungen der Schmerzschwellen oder Schmerzintensitäten kommen. Um einen Effekt lokaler Hauttemperaturänderungen auszuschließen, wurde wiederholt im Versuchszeitraum die Hauttemperatur in den Untersuchungsarealen gemessen. Wie den Ergebnissen der Temperaturmessung in der Abbildung 4 und Tabelle 12 im Ergebnisteil entnommen werden kann, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Messungen im zeitlichen Verlauf zum Ausgangswert. Daher ist davon auszugehen, dass keine Veränderungen der thermischen Schwellenmessungen sowie der Schmerzwahrnehmung auf lokale Hauttemperaturveränderungen zurückzuführen sind.

#### 4.1.2 Einfluss der Mentholapplikation auf die thermischen Schwellenwerte

Topisches Menthol, wie es in dieser Testreihe verwendet wurde, induziert eine Kältehyperalgesie durch signifikante Reduktion der Kälteschmerzschwelle (Tabellen 7, 8). Weitere thermische Schwellen werden durch die Mentholapplikation nicht signifikant verändert, lediglich die Hitzeschmerzschwelle zeigt paradoxerweise eine statistisch signifikante Veränderung im Sinne einer Hitzeallodynie. Dieser Effekt wurde allerdings bereits von Trevisani et al. 2002 beschrieben und auch von Wasner et. al 2004, beobachtet. Die Menthollösung ist in 90 %- igem Ethanol verdünnt. Ethanol kann seinerseits über Aktivierung von TRPV1 Rezeptoren C- Fasern sensibilisieren und somit zu einer Hitzeallodynie führen, unabhängig von einer zeitgleichen Anwendung von Menthol (Trevisani et al. 2002).

Es ist daher davon auszugehen, dass die hier beobachtete Veränderung bei der Hitzeschmerzschwelle nicht durch das genutzte Menthol verursacht ist, jedoch ein durch die verwendeten Substanzen modelltypisches Symptom ist.

#### 4.1.3 Beeinflussung der C- Faser- Funktion durch den A- Faser- Block

Nach Gasser und Grundfest (1939) sind die schnell leitenden, myelinisierten A $\delta$ - Fasern für die Vermittlung von Kaltreizen und des zuerst auftretenden, hellen, gut lokalisierbaren und kurz andauernden Schmerz nach einer Verletzung verantwortlich. Die unmyelinisierten, langsamer leitenden C- Fasern hingegen vermitteln Warmreize sowie den nicht mehr so gut lokalisierbaren, länger andauernden, so genannten „zweiten“ Schmerz (Hitze-/ und Kälteschmerz). Ein vollständig ausgebildeter A- Faser- Block definiert sich nach Ziegler et al. 1999 und Magerl et al. 2001 durch den Ausfall der Berührungswahrnehmung (A $\beta$ - Fasermechanorezeptoren), den Ausfall der Kaltwahrnehmung (A $\delta$ - Kaltfasern), den Ausfall der Wahrnehmung des ersten Schmerzes (A $\delta$ - Fasernozizeptoren), den Erhalt der Warmwahrnehmung (C- Warmfasern) und den Erhalt der Wahrnehmung des zweiten Schmerzes. Diese Kriterien wurden auch in dieser Arbeit verwendet und der Ausfall / Minderung der A- Faser- Funktion bzw. Erhalt der C- Faser- Funktion dokumentiert.

Entsprechende Vorarbeiten zeigen ebenfalls, dass bei der A- Faser- Blockade keine relevante C- Faser- Funktionsminderung besteht. Dahlin et al. 1989 zeigten im Tierversuch, dass nach zweistündiger Blockade peripherer Rattennerven die C- Fasern unberührt waren, wohingegen die Fasern mit größerem Durchmesser bereits nach 23 Minuten blockiert waren. Yarnitsky und Ochoa konnten 1991 nachweisen, dass der über C- Fasern vermittelte Hitzeschmerz nach 40 Minuten Blockade unberührt war, wohingegen die über A $\delta$ - Kaltfasern vermittelte Kaltempfindung bereits nach 20 Minuten Blockade ausgefallen war.

Zusammenfassend ist daher davon auszugehen, dass die C- Faser- Funktion in dem hier verwendeten Modell zur selektiven A- Faser- Blockade nicht relevant beeinträchtigt wurde, so dass die dargestellten Veränderungen der QST-Parameter Folge der Funktionsminderung der A- Fasern sind.

#### **4.2 Effekte der Mentholapplikation**

Im Rahmen der hier vorgenommenen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass topisches 40 %- iges L- Menthol nach Applikation auf das Testgebiet am dorsalen Handrücken bei den zwölf gesunden Probanden eine spontane Schmerzempfindung, eine Kältehyperalgesie sowie eine mechanische Hyperalgesie hervorgerufen hat. Diese Ergebnisse stimmen mit vorangegangenen Untersuchungen überein: Eine Interaktion zwischen Menthol und Nozizeption mit Induktion einer Kältehyperalgesie und mechanischer Hyperalgesie wurde bereits in früheren Untersuchungen nachgewiesen (Wasner et al. 2004; Green 1992, Namer et al. 2005). Lediglich Yosipovitch et al. 1996 konnten keinen signifikanten Effekt des Menthols auf die Kälteschmerzschwelle beobachten. Dieses lag vermutlich an der Verwendung einer geringeren Konzentration von L- Menthol (5-10 %).

Smith et al. konnten 2004 im tierexperimentellen Versuch kältesensitive Neurone mit Schmerzigenschaften in den Rückenmarksganglien von Mäusen identifizieren. Über 15% dieser mentholsensitiven Neurone reagierten ebenfalls auf den Vanilloid- Rezeptor- Agonisten Capsaicin und können daher eingeteilt werden als Neurone, die sowohl auf Kältereize als auch auf Wärmereize antworten. Die bei den Probanden beobachtete, durch Menthol induzierte, Schmerzempfindung von brennendem Charakter kann durch die in vitro Entdeckung des Menthol- und kältesensiblen Rezeptors TRPM 8, der bevorzugt auf den polymodalen (kältesensitiven) C- Faserafferenzen lokalisiert ist, erklärt werden. Menthol ist ein Ligand für diesen Rezeptor und kann diesen aktivieren. Dieses führt zu einer anhaltenden Aktivierung der C- Fasern, welches als periphere Sensibilisierung bezeichnet wird. Folge dieser ist ein Spontanschmerz und eine Absenkung der Erregungsschwellen für thermische noxische Reize. Daher führt Menthol zu einer Spontanschmerzempfindung und zu einer Kältehyperalgesie. Die Arbeit von Wasner et al. 2004 bestätigt diesen Mechanismus. Er kombinierte den selektiven A- Faser- Block mit der topischen Applikation von 40%- igem L- Menthol auf das Testareal. Die bereits durch den selektiven A- Faser- Block hervorgerufene Kältehyperalgesie im Testgebiet wurde durch eine zusätzliche Mentholapplikation signifikant verstärkt. Hierdurch konnte nachgewiesen werden, dass die Mentholwirkung über C- Fasern vermittelt wird.

Die beschriebene mechanische Hyperalgesie kann jedoch nicht durch die periphere Sensibilisierung erklärt werden, da diese auch außerhalb des Applikationsareals

nachweisbar war (sekundäres Areal). Der hierfür entscheidende Mechanismus ist die zentrale Sensibilisierung. Hierbei kommt es zu neuroplastischen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Baron konnte 2006 aufzeigen, dass die Überaktivität der peripheren C- Faserafferenzen, in diesem Modell durch die Mentholapplikation hervorgerufen, zu einer verstärkten Erregbarkeit multirezeptiver Neurone, so genannter Wide-dynamic-range- Neurone (WDR- Neurone) im Rückenmark und somit zu einer zentralen Sensibilisierung führt. Hierbei kommt es zu einer Freisetzung von Glutamat und Substanz P aus der präsynaptischen Terminale im Hinterhorn des Rückenmarks. Durch die ständige Freisetzung dieser Neurotransmitter, die unter anderem über postsynaptische NMDA-Rezeptoren wirken, kommt es über verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden wie das Mitogen- aktivierte- Protein- Kinase- System (MAPK; Ji und Woolf 2001) zu einer Sensibilisierung postsynaptischer Wide- dynamic- range- Neurone (WDR- Neurone), in dessen Folge embryonale Na(v) 1.3.- Kanäle exprimiert werden. Durch diese zentrale Sensibilisierung führten die via A $\delta$ - Fasern vermittelten taktilen Stimuli der PinPricks zu einer schmerzhaften Empfindung, der mechanischen Hyperalgesie. Nachdem es zur zentralen Sensibilisierung gekommen ist, werden auf Rückenmarksebene die nicht- nozizeptiven afferenten Informationen auf die sensibilisierten, Schmerzempfindungen- fortleitenden WDR- Neurone umgeschaltet, so dass eine Schmerzwahrnehmung eines ursprünglich nicht schmerzhaften Reizes entsteht (Torebjork et al., 1992, Koltzenburg et al., 1994). Somit kann erklärt werden, dass die von den Probanden vormals nicht schmerzhaft verspürten taktilen Stimuli der PinPricks nach der Mentholapplikation (Aktivierung der WDR- Neurone via A $\delta$ - Fasern) zu einer schmerzhaften Empfindung, einer mechanischen Hyperalgesie, führten. Auf der Kontrollseite zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen während des Versuchsablaufs.

Zusammenfassend ist das Menthol- Modell ein geeignetes Modell zur Induktion einer Kältehyperalgesie und einer mechanischen Hyperalgesie infolge der durch die C- Faser- Aktivierung bedingten peripheren und zentralen Sensibilisierung.

#### **4.3 Stabilität des Menthol- Modells im zeitlichen Verlauf**

Im Gegensatz zu Vorstudien wurde in dieser Arbeit erstmals untersucht, ob das Menthol- Modell einen stabilen somatosensorischen Phänotyp im zeitlichen Verlauf zeigt. Humane, experimentelle Schmerzmodelle spielen eine wichtige Rolle in der Erforschung von Schmerzmechanismen und der Erprobung neuer Schmerzmedikamente. So werden in der Entwicklung neuer Analgetika humane Surrogatmodelle in „proof-of-concept“ Studien genutzt, um die vermuteten Wirkmechanismen bzw. die spezifische Wirkung auf einzelne Symptome zu überprüfen.

Humane experimentelle Schmerzmodelle wurden entwickelt, um die Mechanismen neuropathischer Schmerzsyndrome zu untersuchen und Schmerzmedikamente überprüfen zu können (Klein et al. 2005). Eines der am häufigsten verwendeten humanen Surrogatmodelle ist das Modell der intrakutanen Capsaicin- Applikation (Sang et al. 1996; Serra et al. 1998; Hughes et al. 2002). Wie bereits unter 4.2 erwähnt, wirkt Capsaicin in vitro an dem Vanilloid Rezeptor Typ 1 (TRPV 1), der aus derselben Familie wie der mentholsensitive Rezeptor TRPM 8 stammt (Caterina et al. 1997). Beim Menschen ruft Capsaicin einen brennenden Schmerz, z.B. durch Pinsel induzierte dynamisch mechanische Allodynie, eine PinPrick Hyperalgesie, Hitzeallodynie sowie eine axonreflex- bedingte Vasodilatation der Hautgefäße im Applikationsgebiet hervor, hat aber keinen Effekt auf den Kälteschmerz (Hatem et al. 2006; Petersen und Rowbotham 1999; Hughes et al. 2002). Jedoch waren die Symptome dieses Modells zum Teil schnell rückläufig. Es ist daher dringend erforderlich neue human- experimentelle Surrogatmodelle zur Schmerzerforschung zu entwickeln. Ein ideales Modell zur Effekt- Testung von Schmerzmedikamenten müsste ein stabiles Symptombild möglichst ohne Gewebeverletzungen erzeugen. Das Modell müsste gewährleisten, dass die künstlich hervorgerufenen Symptome so lange konstant anhaltend sind, damit oral eingenommene Medikamente absorbiert werden könnten und ihr Wirkungsmaximum erreichen könnten. Das „Heat Capsaicin Sensitization“-Modell von Petersen und Rowbotham 1999 beschrieb erstmals den Versuch der Entwicklung eines solchen Modells. Es wurde hierbei die synergistische Kombination von thermaler (Hitzeapplikation durch eine Thermode) und chemischer Nozizeptor – Stimulation (epikutane Applikation von Capsaicin) geringer Intensität verwendet, um Schmerzsymptome mit einem geringeren Risiko der Gewebeverletzung zu erzeugen. Zwar konnte eine stabile sekundäre Hyperalgesie in einem konstanten Gebiet für immerhin vier Stunden erreicht werden, allerdings musste hierzu die Haut in periodischen Abständen mit einer Thermode immer wieder erhitzt werden.

Die topische Mentholapplikation, wie in dieser Arbeit verwendet, ist nach den hier vorgelegten Ergebnissen ein Modell, das den oben formulierten Anforderungen an ein Schmerzmodell erfüllt. Wie in dieser Arbeit dargestellt führt die epikutane Applikation von Menthol zu einer Kältehyperalgesie und zu einer mechanischen Hyperalgesie und nur zu einem geringen und transienten Spontanschmerz. In der Auswertung der Quantitativen Sensorischen Testung im zeitlichen Verlauf bis maximal 225 Minuten nach Mentholapplikation konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sowohl die Kälteschmerzschwellen CPT (bis 180 Minuten post Mentholapplikation), als auch die mechanische Schmerz- und Sensitivitätsschwellen MPT und MPS (bis 225 Minuten nach Mentholapplikation) statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verändert waren. Hinsichtlich der Kältehyperalgesie ist jedoch festzustellen, dass sich die Kälteschmerzschwelle ab Abnahme des Mentholpatches spontan verändert. Lag die Differenz der CPT zum Wert unmittelbar

nach Applikation innerhalb der ersten 90 Minuten nach Applikation nur bei durchschnittlich 2°C, lag sie nach 180 Minuten bereits bei 5°C mit einer Standardabweichung von 5-7°C. Dieses bedeutet, dass das Menthol- Modell gut geeignet ist eine Kältehyperalgesie zu induzieren. Bei der Untersuchung ist jedoch die spontane Veränderung der Schwellenwerte zu berücksichtigen, insbesondere je länger der Untersuchungszeitpunkt vom Applikationszeitpunkt entfernt liegt. Im Gegensatz dazu zeigt sich die mechanische Hyperalgesie ohne Schwankungen über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil.

Zusammenfassend wies diese Studie somit nach, dass das Menthol- Modell sowohl zur Erzeugung der Kälte- als auch der mechanischen (PinPrick-) Hyperalgesie gut geeignet ist, wobei allerdings lediglich die mechanische Hyperalgesie ein stabiler Symptomparameter war. Die Kältehyperalgesie sollte möglichst im engen zeitlichen Zusammenhang nach Mentholapplikation untersucht werden. Bei der Nutzung des Menthol- Modells bei pharmakologischen Interventionen sind daher die Einschränkungen dieses Modells zu berücksichtigen.

#### **4.4 Effekte des A- Faser- Blocks**

Diese Studie zeigt in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, dass es bei Durchführung einer standardisierten Quantitativen Sensorischen Testung (QST) während eines effektiv sitzenden selektiven A- Faser- Blocks zu einer erniedrigten Kälteschmerzschwelle im Sinne einer Kältehyperalgesie (Fruhstorfer 1984; Wahren et al. 1989; Yarnitsky und Ochoa 1990) kommt. Des Weiteren zeigte die Auswertung der QST- Testreihe modellbedingt durch die Blockade der A- Faser- Funktion eine Hypästhesie für Kälte und mechanische Stimuli während des Blocks. Nach Entfernung des A- Faser- Blocks konnten sowohl bei der Kälteschmerzschwelle als auch bei der Kälteempfindungsschwelle und mechanischen Schmerzschwelle wieder Werte im Bereich wie vor dem Block beobachtet werden, obwohl die Reaktionszeit für mechanische Nadelreize und die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) noch verlängert war. Es ist hierbei zu vermuten, dass sich die Funktion der A- Fasern zum Zeitpunkt der QST Untersuchung, die erst nach der Reaktionszeitprüfung durchgeführt wurde, bereits weitgehend restituiert hatte und entsprechend zum einen die Latenz von Abnahme des Blocks bis zur Reaktionszeitprüfung (unmittelbar) zu kurz gewählt war und zum anderen die TSL als sensibler Parameter für eine Prüfung der thermischen Deskription im Rahmen der fortlaufenden Restitution noch verändert war.

Die Ursache für diese Kältehyperalgesie kann durch den Mechanismus der zentralen Disinhibition erklärt werden (Craig et al. 1994,1996): Die Kälteempfindung wird über A $\delta$ - Fasern vermittelt, die über den lateralen Thalamus zum somatosensorischen Kortex ziehen. Die

Insel ist in diesen Aktivierungsweg eingebunden und sendet hemmende Impulse zum medialen Thalamus, durch den die C- Faserafferenzen für die Kälteschmerzempfindung ziehen. Auf diese Weise wird bei nur schwachen noxischen Kaltreizen eine Weiterleitung der Impulse an das Cingulum und den somatosensorischen Kortex verhindert bzw. abgeschwächt (zentrale Inhibition). Sind die Kaltreize jedoch sehr stark, so reicht die Hemmung über das laterale Thalamussystem nicht mehr aus, und es kommt zur Kälteschmerzempfindung. Bei Funktionsminderung des hemmenden lateralen Thalamussystems durch zum Beispiel Schädigung von A $\delta$ - Fasern, die in dieser Arbeit experimentell durch selektive Blockade der A- Fasern erzeugt wurde, oder durch eine Läsion im Bereich des lateralen Thalamus können dann auch schwächere Kaltreize ebenfalls zur Kälteschmerzempfindung führen (zentrale Disinhibition) (Baron und Strumpf 2006). Es ist zu vermuten, dass es durch diese zentralen Mechanismen ebenfalls zu einer spinalen Disinhibition kommt, so dass eine Zunahme der WUR unter A- Faser- Block zu beobachten war.

Probanden sowohl in der Arbeit von Wahren et al. 1989 als auch bei Ochoa und Yarnitsky, 1994 berichteten, dass nach selektiver A- Faserblockade Stimulationen mit geringer Temperaturintensität zu einer paradoxen brennenden Schmerzqualität führten. Das Halten eines Glases mit Eis in der Hand führte nicht zu einem Kälteschmerz- Empfinden, sondern zu einem brennenden Schmerz (Ochoa und Yarnitsky 1994). Diese Beobachtung konnte auch in dieser Arbeit dargestellt werden. Zum einen beschrieben die Probanden bei Applikation eine warme, brennende, heiße und stechende Empfindung und zum anderen berichteten sie über eine paradoxe Hitzempfindung bei Bestimmung des thermischen Grenzwertes (TSL). Diese Wahrnehmung wird sehr gut durch den Ausfall der A- Faser- Funktion (Ausfall der Kaltwahrnehmung) mit folgender zentraler Disinhibition (Kältereiz induziert Schmerz, der aber als brennend warm empfunden wird) erklärt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung (QST), dass das humane Surrogatmodell des selektiven A- Faser- Blocks sehr gut zur weiteren Erforschung des Positivsymptoms der Kältehyperalgesie infolge einer zentralen Disinhibition geeignet ist.

#### **4.5 Vergleich des Menthol- Modells mit dem A- Faser- Block- Modell**

Die Mentholapplikation induzierte Spontanschmerzen, eine Kältehyperalgesie sowie eine mechanische Hyperalgesie, die anschließend mittels der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) verifiziert wurden. Der selektive A- Faser- Block führte ebenfalls zu einer Kältehyperalgesie, allerdings auch modellbedingt zu einer Anästhesie für die Kaltempfindung sowie zu einer Hypästhesie für mechanische Stimuli. Obwohl beide Surrogatmodelle das



Positivphänomen der Kältehyperalgesie hervorriefen, liegen der Ursache in beiden Fällen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde. So entsteht die Kältehyperalgesie im Menthol- Modell aufgrund der so genannten peripheren Sensibilisierung. Durch periphere Sensibilisierung schmerzleitender, polymodaler C- Fasern kommt es durch die Entstehung von Spontanaktivität (ektope Aktivität) und einer Bindung an Rezeptormoleküle, in dieser Arbeit mittels topischem Menthol durch Bindung an den mentholsensitiven TRPM 8 Rezeptor, zu einer Senkung der Erregbarkeitsschwelle für thermische Stimuli (Kältehyperalgesie) (Wasner et al. 2004). Die mechanische PinPrick-Hyperalgesie ist wiederum durch den Mechanismus der zentralen Sensibilisierung als Folge der durch die Mentholapplikation fortdauernden pathologischen Aktivität der peripheren nozizeptiven C- Fasern zu erklären. Beim A- Faser- Block- Modell ist die Entstehung der Kältehyperalgesie hingegen auf den bereits unter 4.4. beschriebenen pathophysiologischen Mechanismus der „zentralen Disinhibition“ zurückzuführen (Craig et al. 1996). Durch selektive Blockade der Funktionen der A- Fasern kommt es zu einer Funktionsminderung des hemmenden, lateralen Thalamus- Systems und somit zu einer zentralen Disinhibition des afferenten, nozizeptiven, medialen Thalamus- Systems. Daher wurden die mittels Thermode applizierten, physiologischerweise nicht schmerzhaften Kältereize als schmerzhaft empfunden (Kältehyperalgesie). Eine mechanische Hyperalgesie entsteht aufgrund der Blockade der hierfür notwendigen A- Fasern nicht, wodurch auch modellbedingt eine Kältehypästhesie und mechanische Hypästhesie nicht vermeidbar ist.

Hinsichtlich des Symptoms der Kältehyperalgesie unterscheiden sich beide Modelle nicht nur im Pathomechanismus und der Symptomausprägung sondern auch in der Qualität der Kältehyperalgesie: Im Vergleich der Auswertungen der McGill Pain Questionnaire zur Ermittlung des Schmerzcharakters sowohl nach topischer Mentholapplikation als auch während der selektiven A- Faser- Blockade zeigte sich, dass die Probanden bei beiden Modellen den Schmerzcharakter „Brennend“ (Menthol- Modell: vier Nennungen; A- Faser- Block- Modell: sechs Nennungen) gehäuft äußerten. Beim Menthol- Modell wurden des Weiteren die Schmerzcharaktere „Kühl“ und „Ziehend“ vermehrt genannt. Die Qualität „kühl“ wird dabei der Aktivierung von TRPM 8 Rezeptoren zugeordnet. Beim A- Faser- Block- Modell wurden bei der Testung der Kaltschwelle während des Blocks weder der Schmerzcharakter „kühl“ noch „kalt“ genannt, sondern von fast allen Probanden die Modalität „warm“ (acht Nennungen) sowie von drei Probanden die Modalität „heiß“. Auch diese Beobachtungen lassen sich mit dem für den A- Faser- Block erstellten pathophysiologischen Mechanismus der „zentralen Disinhibition“ vereinbaren, der durch einen Ausfall der Funktion der A- Fasern, also auch der Fasern für die Kaltwahrnehmung, bedingt ist.

Zuletzt induziert die Mentholapplikation einen leichten und transienten Spontanschmerz, wohingegen ein Spontanschmerz unter A- Faser- Blockade nicht berichtet wurde.

#### **4.6 Klinische Bedeutung**

Neuropathische Schmerzen sind durch eine Vielzahl positiver und negativer sensorischer Symptome gekennzeichnet, die einzeln aber auch in Kombination auftreten können. Die in dieser Arbeit verwendeten humanen Surrogatmodelle des neuropathischen Schmerzes (Menthol- Modell/ A- Faser- Block- Modell) halfen, einige dieser sensorischen Symptome experimentell zu erzeugen. So induzierte die topische Mentholapplikation im Menthol- Modell Spontanschmerz, Kältehyperalgesie sowie eine mechanische Hyperalgesie, deren Ursache sowohl eine periphere als auch zentrale Sensibilisierung war. Periphere Sensibilisierung tritt durch Erkrankungen oder Verletzungen des peripheren Nervensystems auf wie bei der Polyneuropathie. Als Polyneuropathien werden Erkrankungen mehrerer peripherer Neurone und ihrer Hüllsysteme bezeichnet. Ursächlich kommen sowohl mechanische als auch entzündliche, metabolische oder toxische Nervenschädigungen in Betracht. Eine interessante Beobachtung beschrieben Binder et al. 2007. Die Arbeitsgruppe untersuchte bei 16, an einem colorectalem Karzinom leidenden Patienten die durch das Platin- Derivat Oxaliplatin verursachten, neuropathischen Schmerzen. Die Probanden zeigten ein charakteristisches somatosensorisches Profil, bestehend aus Kältehyperalgesie und mechanischer Hyperalgesie. Da dieses somatosensorische Profil aus dem Menthol- Modell bekannt ist, vermuten Binder et al., dass Oxaliplatin mittels Bindung an den mentholsensitiven TRP- Rezeptor Schmerzen und Schmerzsymptome induziert (siehe Abbildung 17). Aufgrund der vorliegenden peripheren und zentralen Sensibilisierung sah die Arbeitsgruppe die Indikation zur Behandlung mit Opioiden, Antikonvulsiva und Antidepressiva als gegeben.

### Z-Profil von Patienten mit akuter Oxaliplatin-Neuropathie und gesunden Probanden nach Menthol-Applikation

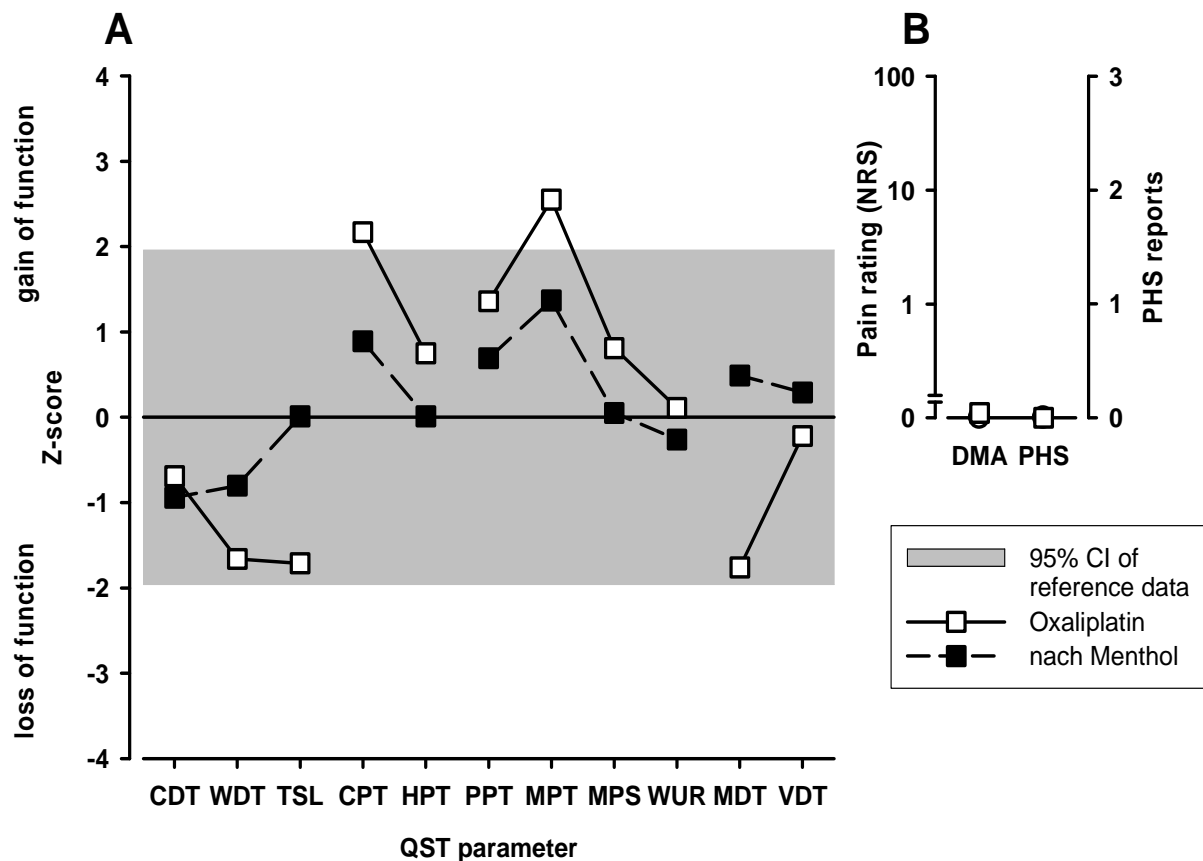


Abb. 17 Darstellung der QST-Ergebnisse nach Mentholapplikation und bei Patienten mit einer akuten Oxaliplatin-Neuropathie (QST-Daten hierzu entnommen aus Binder et al. 2007) im Vergleich. Auf der Ordinate sind die Z- Werte aufgetragen, auf der Abszisse sind die einzelnen Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung dargestellt.

Durch den selektiven A- Faser- Block gelang es, eine zentrale Disinhibition bei den Probanden zu erzielen (Pathomechanismus der zentralen Disinhibition siehe 1.4.2). Aufgrund der Funktionsminderung des hemmenden lateralen Thalamussystems äußerte sich die zentrale Disinhibition durch brennenden Schmerz auf schwach noxische Kaltreize (Kältehyperalgesie) während der Quantitativen Sensorischen Testung (QST). Auch bei Patienten mit einem Schlaganfall im Bereich des lateralen Thalamus und bei Patienten mit Multipler Sklerose sind die klinischen Symptome der Kältehyperalgesie mit Kältehyp- oder anästhesie häufig manifest, da es auch bei diesen Patienten zu einer Schädigung des zentralen inhibitorischen Systems gekommen ist. Zusätzlich klagen diese Patienten häufig über einen kälteinduzierten und / oder brennenden Spontanschmerz (Craig 2000).

Eine Kältehyperalgesie durch Disinhibition kann aber auch bei der Small- fiber- Neuropathie beobachtet werden. Ochoa et al. 2004 beschreiben Patienten, die an einer Small- fiber-

Polyneuropathie leiden und klinisch ein so genanntes Triple- Cold- Syndrome zeigen: Kältehyperalgesie, Kältehypästhesie und eine kühle Hauttemperatur. Bei diesen Patienten wurde eine dominante Schädigung der A $\delta$ - Faserafferenzen nachgewiesen, so dass es durch diese Funktionsminderung ebenfalls zu einer zentralen Disinhibition gekommen war.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass auch das humane Surrogatmodell des A- Faser- Blocks sehr gut zur weiteren Erforschung neuropathischer Schmerzsymptome infolge einer zentralen Disinhibition bei Läsionen des peripheren oder zentralen Nervensystems geeignet ist.

In den bisher durchgeführten Studien zur Erforschung neuropathischer Schmerzen mittels humaner Surrogatmodelle lag die Problematik darin, dass in diesen Modellen neu zu erprobende Medikamente nur intravenös verabreicht werden konnten, da diese Modelle nur für einen kurzen Zeitraum konstant waren. Lediglich Petersen und Rowbotham 1999 gelang es, eine stabile Hitzeallodynie in einem konstanten Gebiet für vier Stunden zu erreichen, allerdings musste hierzu die Haut in periodischen Abständen mit einer Thermode immer wieder erhitzt werden. In dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass das Menthol- Modell, nach einmaliger, 20- minütiger Applikation von topischem 40%- igem L- Menthol, über den gesamten Zeitraum von 225 Minuten für die experimentelle Untersuchung der mechanischen (PinPrick) Hyperalgesie und für einen kürzeren Zeitraum, ca. 45- 90 Minuten, zur Untersuchung einer relativ stabilen Kältehyperalgesie geeignet ist. Es wird somit möglich sein, in Folgestudien die Effektivität z.B. oral bzw. schnell wirksamer verabreichter Analgetika in diesem Modell zu erproben.

## **5. Zusammenfassung**

Das Ziel der Studie war es herauszufinden, welche somatosensorischen Phänotypen sich mittels der standardisierten Quantitativen Sensorischen Testung (QST) bei den beiden humanen Surrogatmodellen der Kältehyperalgesie (Menthol- Modell und A- Faser- Block- Modell) darstellen lassen und welche Unterschiede in den somatosensorischen Phänotypen beider Surrogatmodelle bestehen. Auch sollte untersucht werden, ob das Menthol- Modell einen stabilen somatosensorischen Phänotyp im zeitlichen Verlauf zeigt.

Humane Surrogatmodelle des neuropathischen Schmerzes zielen darauf ab, experimentell am gesunden Normalprobanden Symptome zu induzieren, die denen neuropathischer Schmerzen vergleichbar sind. Patienten mit einem neuropathischen Schmerzsyndrom klagen über brennenden Spontanschmerz, einschießende Schmerzattacken, erhöhte Schmerzempfindlichkeit und Schmerzensationen bei Hautreizen, die physiologisch nicht als schmerzhaft empfunden werden (Symptomtrias: Spontanschmerz, einschießende Schmerzattacken und Hyperalgesie/ Allodynie). Die standardisierte Quantitative Sensorische Testung ist ein Instrument zur exakten Darstellung dieser Symptome.

Es wurden insgesamt 24 Probanden untersucht. Bei dem Menthol- Modell wurde 12 Probanden eine 40%-ige topische Menthollösung für 20 Minuten auf den rechten Handrücken appliziert. Während dieser 20 Minuten mussten die Probanden mittels des McGill Pain Questionnaire eine qualitative Beschreibung ihres subjektiven Schmerzempfindens abgeben, sowie mittels der Numerischen Ratingskala (NRS) Angaben zu ihrer Schmerzempfindung sowie Kälte- oder Hitzeempfindung machen. Anschließend wurde in Abständen von 45 Minuten insgesamt sechsmal eine Quantitative sensorische Testung (QST) durchgeführt.

Bei dem A- Faser- Block- Modell wurde bei 12 Probanden eine selektive Blockade des Nervus radialis ramus superficialis am linken Handgelenk durchgeführt. Bei vollständig ausgebildetem Block wurden die Probanden mittels des modifiziertem McGill Pain Questionnaire nach dem Schmerzcharakter bei Kaltberührung befragt. Während des Blocks wurde ebenfalls eine Quantitative sensorische Testung (QST) in dem Versorgungsgebiet des Nervus radialis ramus superficialis durchgeführt.

Die Mentholapplikation und die anschließend durchgeführte Quantitative sensorische Testung (QST) induzierte Spontanschmerzen, eine Kältehyperalgesie sowie eine mechanische Hyperalgesie, wobei die mechanische Hyperalgesie über den gesamten Testzeitraum von 225 Minuten konstant gehalten werden konnte, die Kältehyperalgesie sich jedoch zurückbildete. Das pathophysiologische Korrelat hierfür sind die Mechanismen der peripheren und zentralen Sensibilisierung. Der selektive A- Faser- Block führte ebenfalls zu einer Kältehyperalgesie, modellbedingt ebenfalls zu einer Hyp-/ Anästhesie für die

Kaltempfindung und mechanische Stimuli. Bei diesem Modell konnte der pathophysiologische Mechanismus der zentralen Disinhibition erzeugt werden.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen, dass beide Surrogatmodelle geeignet sind, bei gesunden Probanden eine Kältehyperalgesie zu induzieren. Beiden Modellen liegen jedoch unterschiedliche Mechanismen zugrunde und abhängig vom Modell unterscheidet sich der somatosensorische Phänotyp hinsichtlich der über die Kältehyperalgesie hinausgehenden Symptome. Das Menthol-Modell zeigt eine zusätzliche mechanische (PinPrick) Hyperalgesie, das A-Faser-Block-Modell eine mechanische Hypästhesie und Kältehypästhesie mit paradoxer Hitzeempfindung. Die Ergebnisse der erstmals untersuchten Stabilität des somatosensorischen Phänotyps des Menthol-Modells zeigte, dass dieses Modell insbesondere zur Erforschung der mechanischen (PinPrick-) Hyperalgesie geeignet ist, wohingegen bei Untersuchung der Kältehyperalgesie mit einer spontanen Rückbildung des Symptoms gerechnet werden muss.

## **6. Literaturverzeichnis**

Baron, R. (2000): Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. *Anaesthesist*, 49, 373-86

Baron, R. (2006): Mechanisms of disease: neuropathic pain- a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 95-106

Baron, R., Maier, C. (1995): Painful neuropathy: C- nociceptor activity may not be necessary to maintain central mechanisms accounting for dynamic mechanical allodynia. *Clin J Pain*, 11, 63-9

Baron, R., Strumpf, M. (2006): *Praktische Schmerztherapie*. Springer, Heidelberg

Binder, A., Stengel, M., Maag, R., Wasner, G., Schoch, R., Moosig, F., Schommer, B., Baron, R. (2007): Pain in oxaliplatin- induced neuropathy- sensitisation in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Cancer*, 43, 2658-63

Bromm, B., Treede, R. D. (1987): Pain related cerebral potentials: late and ultralate components. *Int J Neurosci*, 33, 15-23

Campbell, J. N., Lamotte, R. H. (1983): Latency to detection of first pain. *Brain Res*, 266, 203-8

Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., Julius, D. (1997): The capsaicin receptor: a heat- activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389, 816-24

Chan, A. W., Macfarlane, I. A., Bowsher, D., Campbell, J. A. (1992): Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 56-9

Cline, M. A., Ochoa, J., Torebjork, H. E. (1989): Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain*, 112 ( Pt 3), 621-47

Craig, A. D. (2000): The functional anatomy of lamina I and its role in post-stroke central pain. *Prog Brain Res*, 129, 137-51

Craig, A. D., Bushnell, M. C. (1994): The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science*, 265, 252-5

Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., Bushnell, M. C. (1996): Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-60

Culp, W. J., Ochoa, J., Cline, M., Dotson, R. (1989): Heat and mechanical hyperalgesia induced by capsaicin. Cross modality threshold modulation in human C nociceptors. *Brain*, 112 ( Pt 5), 1317-31

Dahlin, L. B., Shyu, B. C., Danielsen, N., Andersson, S. A. (1989): Effects of nerve compression or ischaemia on conduction properties of myelinated and non-myelinated nerve fibres. An experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Physiol Scand*, 136, 97-105

Davis, J. B., Gray, J., Gunthorpe, M. J., Hatcher, J. P., Davey, P. T., Overend, P., Harries, M. H., Latcham, J., Clapham, C., Atkinson, K., Hughes, S. A., Rance, K., Grau, E., Harper, A. J., Pugh, P. L., Rogers, D. C., Bingham, S., Randall, A., Sheardown, S. A. (2000): Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*, 405, 183-7

Fagius, J., Wahren, L. K. (1981): Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci*, 51, 11-27

Fruhstorfer, H. (1984): Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain*, 20, 355-61

Fruhstorfer, H., Gross, W., Selbmann, O. (2001): von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*, 5, 341-2

Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W. C. (1976): Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39, 1071-5

Gasser, H., Grundfest, H. (1939): Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian a fibers. *Am J Physiol*, 127, 393-411

Goldberg, J. M., Lindblom, U. (1979): Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42, 793-803



Green, B. G. (1985): Menthol modulates oral sensations of warmth and cold. *Physiol Behav*, 35, 427-34

Green, B. G. (1992): The sensory effects of l-menthol on human skin. *Somatosens Mot Res*, 9, 235-44

Greenspan, J. D., McGillis, S. L. (1994): Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosens Mot Res*, 11, 311-7

Hampf, G., Bowsher, D., Wells, C., Miles, J. (1990): Sensory and autonomic measurements in idiopathic trigeminal neuralgia before and after radiofrequency thermocoagulation: differentiation from some other causes of facial pain. *Pain*, 40, 241-8

Hatem, S., Attal, N., Willer, J. C., Bouhassira, D. (2006): Psychophysical study of the effects of topical application of menthol in healthy volunteers. *Pain*, 122, 190-6

Herrero, J. F., Laird, J. M., Lopez-Garcia, J. A. (2000): Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61, 169-203

Hughes, A., Macleod, A., Growcott, J., Thomas, I. (2002): Assessment of the reproducibility of intradermal administration of capsaicin as a model for inducing human pain. *Pain*, 99, 323-31

Janig, W. (1995): The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 10, 53-60

Ji, R. R., Woolf, C. J. (2001): Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*, 8, 1-10

Klein, T., Magerl, W., Rolke, R., Treede, R. D. (2005): Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain*, 115, 227-33

Koltzenburg, M., Kress, M., Reeh, P. W. (1992): The nociceptor sensitization by bradykinin does not depend on sympathetic neurons. *Neuroscience*, 46, 465-73

- Koltzenburg, M., Torebjork, H. E., Wahren, L. K. (1994): Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain*, 117 ( Pt 3), 579-91
- Lai, J., Hunter, J. C., Porreca, F. (2003): The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol*, 13, 291-7
- Lamotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A., Tsai, E. F. (1991): Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol*, 66, 190-211
- Mackenzie, R. A., Burke, D., Skuse, N. F., Lethlean, A. K. (1975): Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *Proc Aust Assoc Neurol*, 12, 65-73
- Magerl, W., Fuchs, P. N., Meyer, R. A., Treede, R. D. (2001): Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain*, 124, 1754-64
- Magerl, W., Wilk, S. H., Treede, R. D. (1998): Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*, 74, 257-68
- Melzack, R. (1975): Prolonged relief of pain by brief, intense transcutaneous somatic stimulation. *Pain*, 1, 357-73
- Namer, B., Seifert, F., Handwerker, H. O., Maihofner, C. (2005): TRPA1 and TRPM8 activation in humans: effects of cinnamaldehyde and menthol. *Neuroreport*, 16, 955-9
- Ochoa, J. L., Yarnitsky, D. (1994): The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoaesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain*, 117 ( Pt 1), 185-97
- Petersen, K. L., Rowbotham, M. C. (1999): A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. *Neuroreport*, 10, 1511-6
- Price, D. D., Dubner, R. (1977): Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. *Pain*, 3, 307-38
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Hugel, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M.,

- Wasserka, B. (2006): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231-43
- Sang, C. N., Gracely, R. H., Max, M. B., Bennett, G. J. (1996): Capsaicin-evoked mechanical allodynia and hyperalgesia cross nerve territories. Evidence for a central mechanism. *Anesthesiology*, 85, 491-6
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjork, E., Handwerker, H. (1995): Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 15, 333-41
- Serra, J., Campero, M., Ochoa, J. (1998): Flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin injection in human skin. *J Neurophysiol*, 80, 2801-10
- Smith, M.P., Beacham, D., Ensor, E., Koltzenburg, M. (2004): Cold-sensitive, menthol-insensitive neurons in the murine sympathetic nervous system. *Neuroreport*, 15, 1399-403
- Stein, C., Mendl, G. (1988): The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. *Pain*, 32, 251-5
- Swandulla, D., Carbone, E., Schafer, K., Lux, H. D. (1987): Effect of menthol on two types of Ca currents in cultured sensory neurons of vertebrates. *Pflugers Arch*, 409, 52-9
- Tal, M., Bennett, G. J. (1994): Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain*, 57, 375-82
- Tolle, T. R., Baron, R. (2002): Neuropathic pain. Basic principles for successful therapy. *MMW Fortschr Med*, 144, 41-4
- Torebjork, H. E., Hallin, R. G. (1973): Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res*, 16, 321-32
- Torebjork, H. E., Lundberg, L. E., Lamotte, R. H. (1992): Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol*, 448, 765-80

- Trevisani, M., Smart, D., Gunthorpe, M. J., Tognetto, M., Barbieri, M., Campi, B., Amadesi, S., Gray, J., Jerman, J. C., Brough, S. J., Owen, D., Smith, G. D., Randall, A. D., Harrison, S., Bianchi, A., Davis, J. B., Geppetti, P. (2002): Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci*, 5, 546-51
- Wahren, L. K., Torebjork, E., Jorum, E. (1989): Central suppression of cold-induced C fibre pain by myelinated fibre input. *Pain*, 38, 313-9
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Baron, R. (2004): Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*, 127, 1159-71
- Wood, J. N., Boorman, J. P., Okuse, K., Baker, M. D. (2004): Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol*, 61, 55-71
- Yarnitsky, D., Ochoa, J. L. (1990): Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain*, 113 ( Pt 4), 893-902
- Yarnitsky, D., Ochoa, J. L. (1991): Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain*, 114 ( Pt 2), 907-13
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J. A. (1995): Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, 60, 329-32
- Yosipovitch, G., Szolar, C., Hui, X. Y., Maibach, H. (1996): Effect of topically applied menthol on thermal, pain and itch sensations and biophysical properties of the skin. *Arch Dermatol Res*, 288, 245-8
- Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A., Treede, R. D. (1999): Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*, 122 ( Pt 12), 2245-57

## **7. Anhang**

Name:

Datum:

Test:

### **Modifizierter McGill-Pain- Questionnaire**

---

Bitte markieren Sie alle  
Begriffe der folgenden  
Auflistung, die eine genauere  
Beschreibung Ihres  
subjektiven  
Schmerzempfindens während  
des unmittelbar zuvor  
durchgeführten Tests darstellt.

	schwach	mittel	stark		schwach	mittel	stark
Pochend				Unerträglich			
Einschießend				Ausbreitend			
Bohrend				Ausstrahlend			
Stechend				Durchdringend			
Pieksend				Durchbohrend			
Schneidend				Stramm			
Scharf				Taub			
Krampfend				Quetschend			
Drückend				Zerreißend			
Ziehend				Kühl			
Reißend				Kalt			
Heiß				Einfrierend			
Brennend				Ekelhaft			
Kribbelnd				Quälend			
Kratzend				Grässlich			
Dumpf				Folternd			
Prall				Pulsierend			
Gespannt				Heftig			
Anstrengend							

	<b>schwach</b>	<b>mittel</b>	<b>stark</b>		<b>schwach</b>	<b>mittel</b>	<b>stark</b>
Widerlich							
Erstickend							
Schrecklich							
Furcht einflößend							
Zermürend							
Vernichtend							
Grausam							
Elend							
Erbärmlich							
Lästig							
Ärgerlich							
Mühselig							
Störend							
Jämmerlich							
Kläglich							

Name:	<b>KÄLTEEMPFindUNG</b> NRS: -100 bis +100 (-100=maximal vorstellbare Kälte, 0=neutrale Temperaturempfindung, +100= maximal vorstellbare Hitze)	<b>SCHMERZEMPFindUNG</b> NRS: 0 bis 100 (0 entspricht Schmerzfreiheit, 100 entspricht maximal vorstellbarem Schmerz)
Datum:		
Test:		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

## **8. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. Baron, dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Überlassung des Themas zur Dissertation und seine Betreuung bei der Durchführung sowie Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, dem Direktor der Klinik für Neurologie, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Klinik für Neurologie.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. Maïke Stengel und Herrn Dr. med. Andreas Binder für die umfangreiche Einführung in die Thematik, die stetige und enge Betreuung während der gesamten Dissertation, die inhaltlichen Diskussionen und die konstruktiven Ratschläge und Anregungen bei der schriftlichen Abfassung der Dissertation.

Der Mitarbeiterin des neurovegetativen Labors, Frau Martina Freyer, danke ich für die Hilfe bei der terminlichen Koordination und Durchführung der Versuche.

Bei allen Probanden bedanke ich mich für ihre aufgebrachte Geduld und Ausdauer bei den Testungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während meines gesamten Studiums jederzeit in jeder Hinsicht liebevoll und großzügig unterstützt hat.



**9. Lebenslauf****Oliver Klebe**

	geboren 05.04.1980 in Bünde, Westfalen ledig evangelisch
Eltern	Karin Klebe, geb. Füller, <i>Krankenschwester</i> Karl-Heinz Klebe, <i>Dipl. Betriebswirt</i>
Geschwister	1 Schwester
1986- 1990	<b>Grundschule Dünne- Dorf</b>
1990- 1999	<b>Freiherr-vom Stein Gymnasium, Bünde</b>
07/1999- 07/2000	<b>Lukas Krankenhaus Bünde, Ambulanz</b> Zivildienst
08/2000- 05/2002	<b>Ausbildung zum Bankkaufmann, Deutsche Bank AG, Bielefeld</b>
10/2002- 12/2008	<b>Christian- Albrechts- Universität zu Kiel</b> <b>Studium der Humanmedizin</b> Sommersemester 2004: Physikum Wintersemester 2008/ 2009: Staatsexamen
03.12.2008	<b>Approbation als Arzt</b>  <b>Dissertation:</b> 02/ 2006- 03/ 2007 Durchführung des praktischen Teils